

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>**VELSIPITY<sup>MC</sup>**

Comprimés d'étrasimod

Comprimés, 2 mg d'étrasimod (sous forme d'étrasimod L-arginine), pour administration orale

Modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :  
30 janvier 2024

M.C. de Pfizer Inc.  
Pfizer Canada SRI, licencié  
© Pfizer Canada SRI, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 271038

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS.....</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants .....   | 4         |
| 1.2 Personnes âgées .....   | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>  | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques.....  | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....  | 6         |
| 4.4 Administration .....  | 6         |
| 4.5 Dose omise.....   | 7         |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>   | <b>8</b>  |
| 7.1 Populations particulières .....   | 13        |
| 7.1.1 Femmes enceintes .....  | 13        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....  | 14        |
| 7.1.3 Enfants .....   | 14        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....   | 14        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>   | <b>14</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables.....   | 14        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....   | 16        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....  | 19        |
| 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives ..... | 20        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>   | <b>20</b> |
| 9.4 Interactions médicament-médicament .....  | 20        |
| 9.5 Interactions médicament-aliment .....   | 24        |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....   | 24        |

|  |   |           |
|--|---|-----------|
| 9.7  | Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....    | 24        |
| <b>10</b>  | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>                      | <b>24</b> |
| 10.1   | Mode d'action.....                                      | 24        |
| 10.2   | Pharmacodynamie .....                                   | 24        |
| 10.3   | Pharmacocinétique.....                                  | 26        |
| <b>11</b>  | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>12</b>  | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b> |   | <b>29</b> |
| <b>13</b>  | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>             | <b>29</b> |
| <b>14</b>  | <b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>                           | <b>29</b> |
| 14.1   | Plan et caractéristiques démographiques des études..... | 29        |
| <b>15</b>  | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>                               | <b>36</b> |
| <b>16</b>  | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>                   | <b>36</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>    |   | <b>38</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

VELSIPITY (étrasimod) est indiqué pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive chez les patients adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de la réponse ou une intolérance à un traitement classique ou à un traitement avancé.

#### 1.1 Enfants

Enfants : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées

Les données disponibles sur les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées. Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques de l'étrasimod en fonction de l'âge n'a été observée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de plus de 65 ans. De façon générale, l'emploi de VELSIPITY chez les personnes âgées exige une certaine prudence, vu la fréquence plus élevée de cas d'altérations du fonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

VELSIPITY est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à l'ingrédient actif du médicament ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux, qui sont énumérés à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) (voir le tableau 1).
- Chez les patients qui, au cours des 6 derniers mois, ont subi un infarctus du myocarde, une angine instable, un accident vasculaire cérébral (AVC), un accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée ayant nécessité une hospitalisation, ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA).
- Chez les patients ayant déjà eu ou présentant un bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième degré de type Mobitz II ou du troisième degré, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire, sauf chez les patients ayant un stimulateur cardiaque en bon état de fonctionnement.
- Chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris ceux qui sont immunodéprimés en raison d'un traitement (p. ex. administration d'antinéoplasiques, d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) ou d'une maladie (p. ex. syndrome d'immunodéficience) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Chez les patients présentant une infection évolutive sévère ou chronique.
- Chez les patients présentant un cancer évolutif.
- Chez les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Chez les femmes qui allaitent (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Avant l'instauration du traitement par VELSIPITY, il faut procéder aux évaluations suivantes :

#### Évaluation de la fonction cardiaque

Obtenir un électrocardiogramme (ECG) afin de déceler toute anomalie de la conduction préexistante. Dans les cas de troubles préexistants confirmés, il convient d'obtenir l'avis d'un cardiologue (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Formule sanguine complète

Obtenir une formule sanguine complète récente (c.-à-d. réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt du traitement antérieur contre la colite ulcéreuse), comprenant une numération lymphocytaire (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Épreuves fonctionnelles hépatiques

Obtenir une évaluation récente (c.-à-d. réalisée au cours des 6 derniers mois) des taux de transaminases et de bilirubine (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Évaluation ophtalmologique

En présence d'antécédents de diabète, d'uvéïte ou de maladie rétinienne, obtenir les résultats d'un examen du fond d'œil, y compris de la macula (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### Médicaments pris actuellement ou antérieurement

- Déterminer si le patient prend des médicaments susceptibles de ralentir le rythme cardiaque ou la conduction AV (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Si le patient prend des agents antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non corticostéroïdes, ou s'il a déjà pris de tels médicaments, tenir compte de la possibilité d'effets additifs non souhaités sur le système immunitaire avant d'instaurer le traitement par VELSIPITY (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

#### Vaccination

Les patients devraient recevoir tous les vaccins recommandés, conformément aux directives d'immunisation en vigueur, avant de commencer un traitement par VELSIPITY (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Si un vaccin à virus vivant *atténué* est requis, l'administrer au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement par VELSIPITY.

#### Grossesse

Il faut exclure toute grossesse avant le début du traitement, car VELSIPITY peut nuire au fœtus. Discuter avec la patiente du risque si elle devient enceinte pendant qu'elle prend l'étrasimod (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de VELSPITY est de 2 mg par voie orale, une fois par jour.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Les données disponibles sur les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées. Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques de l'étrasimod en fonction de l'âge n'a été observée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de plus de 65 ans. De façon générale, l'emploi de VELSPITY chez les personnes âgées exige une certaine prudence, vu la fréquence plus élevée de cas d'altérations du fonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

#### *Atteinte rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### *Atteinte hépatique*

L'emploi de VELSPITY chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère n'est pas recommandé. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### *Enfants*

L'innocuité et l'efficacité de VELSPITY chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

## 4.4 Administration

Par voie orale.

Les comprimés VELSPITY doivent être avalés entiers. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Surveillance cardiaque après l'administration de la première dose

En raison du risque de diminutions transitoires de la fréquence cardiaque au début du traitement par l'étrasimod, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes de bradycardie symptomatique dans les 4 heures suivant la prise de la première dose chez les patients ayant une fréquence cardiaque < 50 battements par minute (bpm) au repos, un bloc AV du premier ou du deuxième degré (de type Mobitz I) ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque.

La surveillance doit consister à mesurer le pouls et la tension artérielle toutes les heures pendant cette période de 4 heures. Il est recommandé d'obtenir un ECG avant cette période de 4 heures et à la fin de celle-ci.

Une surveillance additionnelle est recommandée si, à la fin de la période de 4 heures :

- la fréquence cardiaque est < 45 bpm.
- la fréquence cardiaque est à sa plus faible valeur après la prise de la dose, indiquant que sa diminution maximale pourrait ne pas encore être atteinte.
- L'ECG montre des signes d'un bloc AV du deuxième degré ou plus d'apparition nouvelle.

- l'intervalle QTc est  $\geq 500$  ms.

Dans de tels cas, il faut instaurer une prise en charge appropriée et poursuivre l'observation jusqu'à la résolution des symptômes/anomalies. Si un traitement médical est requis, la surveillance doit être continuée jusqu'au lendemain et la période de surveillance de 4 heures doit être répétée après l'administration de la deuxième dose d'étrasimod (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

#### 4.5 Dose omise

Il faut informer le patient que, s'il oublie une dose, il doit la prendre le plus vite possible, dès qu'il s'en souvient. Cependant, si la dose a été oubliée pendant une journée entière, le patient doit sauter la dose omise et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne doit pas doubler la dose suivante pour compenser celle qu'il a oubliée. Les patients qui oublient une dose 2 jours d'affilée ou plus durant la première semaine de traitement ou plus de 7 jours consécutifs doivent communiquer avec leur professionnel de la santé pour discuter de la reprise du traitement.

### 5 SURDOSAGE

Dans un cas de surdosage d'étrasimod, le patient doit faire l'objet d'une surveillance, y compris pendant la nuit, visant à déceler tout signe ou symptôme de bradycardie. Des mesures de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ainsi que des ECG doivent être effectués à intervalles réguliers. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'étrasimod. La baisse de la fréquence cardiaque provoquée par l'étrasimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/ teneur/composition                       | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|--|---|
| Orale                 | Comprimé, 2 mg d'étrasimod (sous forme d'étrasimod L-arginine) | Le noyau du comprimé renferme les ingrédients suivants : stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon.<br>L'enrobage vert contient les ingrédients suivants : bleu n° 1 FD&C/bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium, bleu n° 2 FD&C/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, jaune n° 5 FD&C/tartrazine sur substrat d'aluminium, macrogol 4000 JP/PEG 3350, alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc, dioxyde de titane. |

**Comprimé VELSIPITY à 2 mg** : comprimé pelliculé vert, rond, sur lequel ont été gravées les inscriptions « ETR » d'un côté et « 2 » de l'autre.

### Conditionnement

VELSIPITY est offert dans des flacons ou des plaquettes alvéolées. Une boîte de plaquettes d'aluminium contient soit 28 comprimés (2 plaquettes de 14 comprimés), soit 98 comprimés (7 plaquettes de 14 comprimés). Un flacon contient 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Cancérogenèse et mutagenèse

#### Cancers

Des cas de cancer (y compris de cancer cutané) ont été signalés chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P). Des examens de la peau sont recommandés avant ou peu après le début du traitement et périodiquement par la suite chez tous les patients, en particulier ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer de la peau. Il est conseillé aux professionnels de la santé et aux patients de surveiller l'apparition de lésions cutanées suspectes. Toute lésion cutanée suspecte doit être évaluée rapidement. Comme d'habitude dans les cas de risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) doit être limitée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé.

### Appareil cardiovasculaire

Avant la mise en route du traitement par l'étrasimod, un électrocardiogramme (ECG) doit être effectué chez tous les patients afin de détecter toute anomalie cardiaque préexistante. L'instauration du traitement par l'étrasimod pourrait entraîner une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et des retards de la conduction AV (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### Diminution de la fréquence cardiaque

Des diminutions transitoires de la fréquence cardiaque ont été observées chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints de colite ulcéreuse, les plus importantes ayant été enregistrées



après l'administration de la première dose de 2 mg d'étrasimod. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, la plus forte diminution moyenne de la fréquence cardiaque est survenue dans les 2 à 3 heures suivant l'administration de la dose (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les patients ayant présenté une bradycardie étaient généralement asymptomatiques. Seuls quelques patients ont éprouvé des symptômes, notamment des étourdissements, qui sont disparus sans intervention.

#### Retards de la conduction AV

Un allongement de l'intervalle PR a été observé chez des sujets en santé et chez des patients atteints de colite ulcéreuse, le plus important ayant été enregistré après l'administration de la première dose de 2 mg d'étrasimod. Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, l'étrasimod a été associé à des blocs AV du premier ou du deuxième degré de type Mobitz I qui n'ont pas été observés avec le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Lorsqu'un traitement par VELSIPITY est envisagé, l'avis d'un cardiologue doit être obtenu dans les cas suivants :

- allongement important de l'intervalle QT (intervalle QTcF  $\geq$  450 ms chez les hommes,  $\geq$  470 ms chez les femmes) ou prise de médicaments allongeant l'intervalle QT;
- arythmie nécessitant un traitement par un antiarythmique de classe Ia ou de classe III;
- cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, antécédents d'arrêt cardiaque, maladie cérébrovasculaire ou hypertension non maîtrisée;
- fréquence cardiaque au repos de moins de 50 bpm;
- antécédents de bradycardie symptomatique, de syncope cardiogénique récurrente ou d'apnée du sommeil sévère non traitée;
- antécédents de bloc AV du deuxième degré de type Mobitz I, sauf chez les patients ayant un stimulateur cardiaque en bon état de fonctionnement.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'effet de l'étrasimod sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a fait l'objet d'aucune étude. Toutefois, les patients qui présentent des étourdissements après avoir pris l'étrasimod doivent éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner du matériel dangereux jusqu'à ce que les étourdissements disparaissent (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

**Lésions hépatiques :** Une hausse du taux d'aminotransférase peut survenir chez les patients recevant l'étrasimod (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des mesures récentes (c.-à-d. effectuées au cours des 6 derniers mois) des taux de transaminases et de bilirubine doivent être obtenues avant l'instauration du traitement par l'étrasimod.

Les patients chez qui des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique se manifestent, tels que nausées inexplicables, vomissements, douleur abdominale, fatigue, anorexie, ictère et/ou urines foncées, doivent faire vérifier leurs enzymes hépatiques. Si une lésion hépatique importante est confirmée, le traitement par l'étrasimod doit être arrêté. L'emploi de VELSIPITY en présence d'une atteinte hépatique sévère n'est pas recommandé. Aucun réglage posologique n'est requis en présence

d'une atteinte hépatique légère ou modérée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Système immunitaire**

**Risque d'infection :** Après 52 semaines de traitement, l'étrasimod a entraîné une diminution moyenne d'environ 45 % du nombre de lymphocytes dans le sang périphérique par rapport aux valeurs initiales; cette baisse est attribuable à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'étrasimod pourrait donc accroître la vulnérabilité aux infections (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Avant la mise en route du traitement, il faut obtenir une formule sanguine complète récente (c.-à-d. réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt du traitement antérieur contre la colite ulcéreuse) comprenant une numération lymphocytaire.

En présence d'une infection évolutive, quelle qu'elle soit, l'instauration du traitement par l'étrasimod doit être reportée jusqu'à ce que l'infection se soit résorbée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Si un patient traité par VELSIPITY présente une infection grave, il faut envisager d'interrompre le traitement.

Étant donné que les effets pharmacodynamiques résiduels, tels que la baisse du nombre de lymphocytes périphériques, peuvent persister jusqu'à 5 semaines après l'arrêt du traitement par l'étrasimod, il faut demeurer à l'affût de la survenue d'une infection durant cette période (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Chez 90 % des sujets, le nombre absolu de lymphocytes dans le sang périphérique est revenu dans les limites de la normale dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement.

#### *Leucoencéphalopathie multifocale progressive*

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection virale opportuniste du cerveau causée par le virus de John Cunningham, qui touche le plus souvent les patients immunodéprimés et qui peut entraîner une invalidité sévère ou même la mort. Les symptômes généralement associés à la LEMP sont variés et progressent au fil des jours ou des semaines. Ils comprennent une faiblesse croissante dans un côté du corps, une maladresse des membres, des troubles visuels et des changements de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant de la confusion et des changements de personnalité.

Aucun cas de LEMP n'a été signalé chez les patients traités par l'étrasimod dans le cadre du programme de développement clinique; cependant, des cas de LEMP ont été signalés chez des patients atteints de sclérose en plaques qui recevaient d'autres modulateurs des récepteurs de la S1P, et la LEMP a été associée à certains facteurs de risque (p. ex. immunodépression, polythérapie comportant des immunosuppresseurs). Les médecins doivent rester à l'affût de symptômes cliniques ou d'effets neurologiques inexpliqués pouvant évoquer la présence d'une LEMP. Si l'on soupçonne une LEMP, il faut procéder à une évaluation diagnostique appropriée, et le traitement par l'étrasimod doit être interrompu jusqu'à ce qu'un diagnostic de LEMP ait été exclu.

Si le diagnostic de LEMP est confirmé, le traitement par l'étrasimod doit être arrêté.

### **Infection herpétique**

Au cours d'une étude clinique déterminante de 52 semaines sur la colite ulcéreuse, un zona a été signalé chez 0,7 % des sujets traités par l'étrasimod contre aucun cas chez les sujets recevant le placebo. Des cas d'encéphalite due au virus de l'herpès simplex et de méningite due au virus varicelle-zona ont été signalés avec d'autres modulateurs des récepteurs de la S1P. Les médecins doivent rester à l'affût de symptômes cliniques pouvant évoquer des infections herpétiques graves.

### **Infection cryptococcique**

Des cas de méningite cryptococcique mortelle et des infections cryptococciennes disséminées ont été signalés avec d'autres modulateurs des récepteurs de la S1P. Les médecins doivent rester à l'affût des symptômes ou signes cliniques de méningite cryptococcique. Chez les patients présentant des symptômes ou des signes évocateurs d'une infection cryptococcique, il faut rapidement effectuer une évaluation diagnostique et administrer un traitement. Il faut suspendre le traitement par l'étrasimod jusqu'à ce qu'une infection cryptococcique ait été exclue. Si une méningite cryptococcique est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré.

### Traitement en cours ou antérieur par des agents antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non corticostéroïdes

Lors des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, les patients sous étrasimod ne devaient pas recevoir en concomitance des agents antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non corticostéroïdes qui sont utilisés pour le traitement de la colite ulcéreuse. En revanche, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes était autorisée dans le cadre de ces deux études et elle n'a pas semblé influencer sur l'innocuité ni sur l'efficacité de l'étrasimod (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

VELSIPITY est contre-indiqué chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris ceux qui sont immunodéprimés en raison d'un traitement (p. ex. administration d'antineoplasiques, d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) ou d'un état immunodéficient pathologique (p. ex. syndrome d'immunodéficience).

Lors de la substitution d'un immunosuppresseur par l'étrasimod, il faut prendre en compte la durée des effets et le mode d'action de ces agents afin d'éviter des effets additifs non souhaités sur le système immunitaire.

**Immunisation :** On ne dispose pas de données cliniques sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins administrés aux patients sous étrasimod. L'efficacité des vaccins administrés pendant un traitement par l'étrasimod pourrait être réduite. Si un vaccin à virus vivant atténué est requis, on doit l'administrer au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement par l'étrasimod. Il faut éviter d'administrer un vaccin à virus vivant atténué pendant le traitement par l'étrasimod et au cours des 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement.

Les patients devraient recevoir tous les vaccins recommandés, conformément aux directives d'immunisation en vigueur, avant de commencer un traitement par VELSIPITY.

## Surveillance et épreuves de laboratoire

**Élévation de la tension artérielle :** Lors des études cliniques, des cas d'hypertension ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par l'étrasimod que chez les patients recevant le placebo (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut surveiller et maîtriser adéquatement la tension artérielle tout au long du traitement par l'étrasimod.

## Système nerveux

**Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) :** De rares cas de SEPR ont été signalés chez des patients ayant reçu d'autres modulateurs des récepteurs de la 51P. Une telle manifestation n'a été rapportée chez aucun des patients traités par l'étrasimod dans le cadre du programme de développement clinique. Si un patient traité par l'étrasimod présente des symptômes ou des signes neurologiques ou psychiatriques (p. ex. déficits cognitifs, changements comportementaux, troubles visuels d'origine corticale, ou tout autre symptôme ou signe neurologique d'origine corticale), ou tout symptôme ou signe évoquant une augmentation de la pression intracrânienne ou encore une détérioration neurologique accélérée, le médecin doit planifier rapidement un examen physique et neurologique complet et envisager une imagerie par résonance magnétique (IRM). Les symptômes de SEPR sont généralement réversibles, mais peuvent évoluer vers un AVC ischémique ou à une hémorragie cérébrale. Un diagnostic et un traitement tardifs pourraient entraîner des séquelles neurologiques permanentes. Si l'on soupçonne la présence d'un SEPR, il faut cesser le traitement par l'étrasimod.

## Fonction visuelle

**Œdème maculaire :** Dans le cadre du programme de développement clinique pour la colite ulcéreuse, deux cas d'œdème maculaire sont survenus chez des sujets prenant l'étrasimod à 2 mg. Il est connu que les modulateurs des récepteurs de la 51P sont associés à un risque accru d'œdème maculaire. On recommande de procéder à un examen ophtalmologique du fond d'œil, y compris de la macula, dès lors qu'un patient traité par l'étrasimod présente un changement de la vision, quel qu'il soit.

Les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéite ou de maladie rétinienne sous-jacente ou concomitante sont exposés à un risque accru d'œdème maculaire pendant le traitement par l'étrasimod (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les patients ayant de tels antécédents, il est recommandé de procéder à un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement par l'étrasimod et à des examens de suivi tout au long du traitement.

La poursuite du traitement par VELSIPITY chez les patients chez qui un œdème maculaire apparaît n'a pas été évaluée. La décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement par VELSIPITY doit prendre en compte les bienfaits potentiels et les risques pour le patient.

## Fonction rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

VELSIPITY est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**  
L'effet de l'étrasimod sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Dans les études menées chez l'animal, aucun effet défavorable sur la fertilité n'a été observé (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).
- **Risque tératogène**  
Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes. Quand l'étrasimod a été administré par voie orale à des rates et à des lapines gravides durant l'organogenèse, des malformations viscérales et squelettiques des fœtus ont été observées. À la plus faible dose évaluée chez les rates, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique chez les mères était approximativement 5 fois plus élevée que celle observée chez des patientes ayant reçu la dose recommandée chez l'humain (DRH) de 2 mg par jour; chez les lapines, l'exposition plasmatique (ASC) chez les mères qui avaient reçu la dose ne produisant pas d'effets indésirables (2 mg/kg/jour) équivalait à environ 0,8 fois l'ASC observée chez des patientes ayant reçu la DRH de 2 mg par jour (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## Appareil respiratoire

**Effets sur la fonction respiratoire :** Une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) a été observée chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs de la S1P, y compris l'étrasimod (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il faut faire preuve de prudence lors de l'emploi de l'étrasimod chez les patients atteints d'une maladie respiratoire sévère (p. ex. fibrose pulmonaire, asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique). Il faut effectuer une évaluation spirométrique de la fonction respiratoire au début et au cours du traitement par VELSIPITY si le tableau clinique le justifie.

### 7.1 Populations particulières

**Femmes aptes à procréer :** Avant l'instauration du traitement par l'étrasimod, il faut informer les patientes aptes à procréer de la possibilité de risques graves pour le fœtus et de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'étrasimod (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Étant donné le temps qu'il faut à l'organisme pour éliminer le médicament après l'arrêt du traitement et la persistance possible du risque pour le fœtus, les femmes doivent continuer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant 6 jours après la fin du traitement par l'étrasimod.

#### 7.1.1 Femmes enceintes

L'étrasimod est contre-indiqué chez les femmes enceintes et chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. Aucune étude clinique adéquate et rigoureuse n'a évalué le risque d'effets néfastes sur le développement de l'enfant à naître associé à l'emploi de l'étrasimod chez la femme enceinte. D'après les données des études sur la toxicité pour la reproduction

et le développement chez les animaux et compte tenu de son mode d'action, VELSIPITY pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Lors d'études menées chez le rat et le lapin, l'administration d'étrasimod à des femelles gravides a produit des effets indésirables sur le développement des embryons, notamment une augmentation de l'embryolétalité et des malformations fœtales, après une exposition des mères jugée pertinente sur le plan clinique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Il existe un registre de surveillance des issues de la grossesse chez les femmes exposées à VELSIPITY pendant leur grossesse. Les femmes enceintes exposées à VELSIPITY et les professionnels de la santé sont encouragés à communiquer avec le registre de grossesse en composant le 1 800 616-3791.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

VELSIPITY est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. On ignore si l'étrasimod est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais lorsqu'il a été administré par voie orale à des rates pendant la gestation et la période de lactation, il a été détecté dans le plasma de la progéniture, ce qui porte à penser qu'il serait excrété dans le lait.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les données disponibles sur les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées. Aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques de l'étrasimod en fonction de l'âge n'a été observée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de plus de 65 ans. De façon générale, l'emploi de VELSIPITY chez les personnes âgées exige une certaine prudence, vu la fréquence plus élevée des cas d'altération du fonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'innocuité de VELSIPITY a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques à répartition aléatoire, à double insu et comparatives contre placebo (étude ELEVATE UC 52 : n = 289; étude ELEVATE UC 12 : n = 238), menées auprès de patients âgés de 16 à 80 ans qui présentaient un score Mayo modifié de 4 à 9. D'autres données proviennent d'une étude comparative avec placebo de phase II (étude OASIS UC) de 12 semaines menée auprès de 50 patients qui ont reçu VELSIPITY à raison de 2 mg une fois par jour. Les données sur l'innocuité de l'étude de 52 semaines ELEVATE UC et les données groupées sur l'innocuité des études de 12 semaines (ELEVATE UC 12 et OASIS UC) sont présentées séparément.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été la lymphopénie (11 %) et les céphalées (7 %).

### *Bradyarythmie*

Lors de l'étude ELEVATE UC 52, 3 (1,0 %) des patients traités par VELSPITY ont présenté une bradycardie le jour de l'instauration du traitement, comparativement à aucun des patients ayant reçu le placebo. Au jour 2, 1 patient (0,3 %) traité par VELSPITY a présenté une bradycardie, comparativement à aucun des patients du groupe placebo. Lors des deux études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, 7 (2,4 %) des patients traités par VELSPITY ont présenté une bradycardie le jour de l'instauration du traitement, comparativement à aucun des patients ayant reçu le placebo. Au jour 2, 1 patient (0,4 %) traité par VELSPITY a présenté une bradycardie, comparativement à aucun des patients du groupe placebo.

À la suite de l'instauration du traitement par VELSPITY à 2 mg, un bloc AV du premier degré ou du deuxième degré de type Mobitz I a été observé chez 2 (0,6 %) des patients de l'étude ELEVATE UC 52 et 1 (0,4 %) des patients des deux études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, alors qu'aucun cas n'a été signalé dans les groupes placebo. Aucun cas de bloc AV du deuxième degré de type Mobitz II ou de bloc AV de plus haut degré n'a été signalé chez les patients traités par VELSPITY au cours de l'une de ces études.

### *Infections*

Lors de l'étude ELEVATE UC 52, la fréquence globale des infections chez les sujets traités par VELSPITY a été de 24,9 % contre 22,2 % chez les sujets sous placebo. Dans les deux études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, la fréquence globale des infections chez les sujets traités par VELSPITY a été de 14,0 % contre 11,8 % chez les sujets sous placebo. Les infections les plus courantes ont été les infections des voies urinaires, qui ont été signalées plus souvent chez les sujets traités par VELSPITY.

### *Diminution du nombre de lymphocytes sanguins*

La proportion de patients traités par VELSPITY chez qui le nombre de lymphocytes est descendu en deçà de  $0,2 \times 10^9/L$  était de 5,6 % lors de l'étude ELEVATE UC 52 et de 0,9 % lors des études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse.

### *Élévation des enzymes hépatiques*

Lors de l'étude ELEVATE UC 52, une hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou plus est survenue chez 2 (0,7 %) des patients traités par VELSPITY et 1 (0,7 %) des patients qui recevaient le placebo; dans les études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, une hausse des taux d'ALAT à 5 fois la LSN ou plus est survenue chez 2 (0,7 %) des patients traités par VELSPITY, mais aucun des patients sous placebo n'a présenté de telle hausse. Lors de l'étude ELEVATE UC 52, une hausse des taux d'ALAT à 3 fois la LSN ou plus est survenue chez 13 (4,5 %) des patients traités par VELSPITY et 1 (0,7 %) des patients qui recevaient le placebo; dans les études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, une hausse des taux d'ALAT à 3 fois la LSN ou plus est survenue chez 6 (2,1 %) des patients traités par VELSPITY, mais aucun des patients sous placebo n'a présenté de telle hausse.

La majorité (75 %) des patients dont le taux d'ALAT avait augmenté à plus de 3 fois la LSN ont poursuivi le traitement par VELSPITY, et leur taux d'ALAT est redescendu en deçà de 3 fois la LSN en cours de traitement.

### *Hausse de la tension artérielle*

Chez les patients des études ELEVATE UC 52 et des deux études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse qui ont été traités par VELSIPITY, une augmentation moyenne de la tension artérielle systolique d'environ 1 à 4 mmHg et une augmentation moyenne de la tension artérielle diastolique d'environ 1 à 2 mmHg ont été observées, comparativement à des augmentations de moins de 1,5 mmHg et de moins de 1 mmHg, respectivement, chez les patients recevant le placebo. Les premières hausses de la tension artérielle ont été détectées après 2 semaines de traitement et se sont maintenues dans les valeurs moyennes mentionnées ci-dessus pendant le reste du traitement. Lors de l'étude ELEVATE UC 52, une hypertension a été signalée en tant que manifestation indésirable chez 9 (3,1 %) des patients traités par VELSIPITY et 1 (0,7 %) des patients recevant le placebo. Dans les deux études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, une hypertension a été signalée en tant que manifestation indésirable chez 5 (1,7 %) des patients traités par VELSIPITY et 2 (1,2 %) des patients recevant le placebo. La majorité de ces manifestations étaient de faible ou moyenne intensité.

### *Œdème maculaire*

Lors de l'étude ELEVATE UC 52, un œdème maculaire a été signalé chez 1 patient (0,3 %) traité par VELSIPITY, comparativement à aucun des patients du groupe placebo. Lors des études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, un œdème maculaire a été signalé chez 1 patient (0,4 %) traité par VELSIPITY et 1 patient (0,9 %) sous placebo.

### *Infections herpétiques*

Des cas d'infection herpétique localisée ont été signalés chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs de la S1P, y compris VELSIPITY. Lors de l'étude ELEVATE UC 52, 2 (0,7 %) des patients traités par VELSIPITY ont présenté un zona, comparativement à aucun des patients sous placebo. Lors des études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, aucun des patients traités par VELSIPITY n'a présenté un zona, comparativement à 2 (1,2 %) des patients sous placebo. Lors de l'étude ELEVATE UC 52, 2 (0,7%) des patients sous VELSIPITY et 1 (0,7%) des patients sous placebo ont présenté un herpès buccal. Lors des études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse, 1 (0,3 %) des patients sous VELSIPITY a eu un herpès buccal, comparativement à aucun des patients sous placebo. Lors de l'étude ELEVATE UC 52, un herpès a été signalé chez 1 (0,3 %) des patients sous VELSIPITY, contre aucun des patients sous placebo.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.



**Tableau 2 – Manifestations indésirables survenues pendant le traitement chez  $\geq 1\%$  des patients traités par VELSIPITY et à une fréquence  $\geq 1\%$  supérieure à celle observée dans le groupe placebo (étude de phase III de 52 semaines sur la colite ulcéreuse)**

| <b>Classification par discipline médicale<br/>Terme privilégié</b> | <b>Étrasimod à 2 mg<br/>(N = 289)<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 144)<br/>n (%)</b> |
|--|---|--|
| <b>Affections cardiaques</b>                                       |   |  |
| Bradycardie <sup>a</sup>   | 4 (1,4)   | 0                                      |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                              |   |  |
| Diarrhée   | 5 (1,7)   | 1 (0,7)                                |
| Flatulences  | 6 (2,1)   | 0                                      |
| Gastrite   | 3 (1,0)   | 0                                      |
| Hémorroïdes  | 7 (2,4)   | 0                                      |
| Nausées  | 9 (3,1)   | 2 (1,4)                                |
| Stomatite  | 3 (1,0)   | 0                                      |
| Vomissements   | 5 (1,7)   | 0                                      |
| <b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>    |   |  |
| Asthénie   | 7 (2,4)   | 2 (1,4)                                |
| <b>Infections et infestations</b>                                  |   |  |
| Bronchite  | 3 (1,0)   | 0                                      |
| Infection des voies urinaires <sup>b</sup>                         | 10 (3,5)  | 3 (2,1)                                |
| Infection à herpesvirus <sup>c</sup>                               | 5 (1,7)   | 1 (0,7)                                |
| Infection des voies aériennes supérieures <sup>d</sup>             | 8 (2,8)   | 1 (0,7)                                |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                                     |   |  |
| Enzymes hépatiques élevées <sup>e</sup>                            | 17 (5,9)  | 7 (4,9)                                |
| Créatine phosphokinase sanguine augmentée                          | 5 (1,7)   | 1 (0,7)                                |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                  |   |  |
| Hypercholestérolémie <sup>f</sup>                                  | 8 (2,8)   | 0                                      |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>      |   |  |
| Arthralgie   | 13 (4,5)  | 3 (2,1)                                |
| Spasmes musculaires  | 5 (1,7)   | 0                                      |
| Douleur cervicale  | 3 (1,0)   | 0                                      |
| <b>Affections du système nerveux</b>                               |   |  |
| Sensation vertigineuse <sup>g</sup>                                | 15 (5,2)  | 3 (2,1)                                |
| Céphalée <sup>h</sup>  | 27 (9,3)  | 7 (4,9)                                |
| <b>Affections vasculaires</b>                                      |   |  |
| Hypertension <sup>i</sup>  | 9 (3,1)   | 1 (0,7)                                |

Remarque : Le terme « manifestation indésirable survenue pendant le traitement » désigne toute manifestation indésirable qui est apparue au moment ou à la suite de l'administration de la première dose du traitement à l'étude. Les manifestations indésirables sont codées en fonction des termes privilégiés dans le MedDRA (version 24.1). Les pourcentages ont été établis à partir du nombre de sujets inclus dans la population analysée. Les manifestations indésirables, selon les termes privilégiés, sont classées par ordre décroissant de fréquence de survenue dans le groupe traité par l'étrasimod. Les sujets sont comptés une seule fois par niveau d'analyse; [n] correspond au nombre d'effets indésirables survenus.

- a. Le terme « bradycardie » comprend : bradycardie et bradycardie sinusale.  
b. Le terme « infection des voies urinaires » comprend : infection des voies urinaires et cystite.  
c. Le terme « infection à herpesvirus » comprend : zona, herpès buccal et herpès.

- d. Le terme « infection des voies aériennes supérieures » comprend : pharyngite, rhinorrhée et sinusite.
- e. Le terme « enzymes hépatiques élevées » comprend : alanine aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, cholestase, hyperbilirubinémie et test hépatique augmenté.
- f. Le terme « hypercholestérolémie » comprend : hypercholestérolémie et hausse du cholestérol sanguin.
- g. Le terme « sensation vertigineuse » comprend : sensation vertigineuse, sensation vertigineuse à l'effort et sensation vertigineuse posturale.
- h. Le terme « céphalée » comprend : céphalée, migraine et céphalée de tension.
- i. Le terme « hypertension » comprend : hypertension et pression artérielle augmentée.

**Tableau 3 – Manifestations indésirables survenues pendant le traitement chez  $\geq 1$  % des patients traités par VELSIPITY et à une fréquence  $\geq 1$  % supérieure à celle observée dans le groupe placebo (études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse)**

| <b>Classification par discipline médicale (SOC)</b>             | <b>Étrasimod à 2 mg</b> | <b>Placebo</b>   |
|---|-------------------------|------------------|
| <b>Terme privilégié</b>   | <b>(N = 288)</b>        | <b>(N = 170)</b> |
|   | <b>n (%)</b>            | <b>n (%)</b>     |
| <b>Affections cardiovasculaires</b>                             |                         |                  |
| Bradycardie <sup>a</sup>  | 7 (2,4)                 | 0                |
| <b>Affections oculaires</b>                                     |                         |                  |
| Vision trouble  | 3 (1,0)                 | 0                |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                           |                         |                  |
| Nausées   | 11 (3,8)                | 4 (2,4)          |
| Distension abdominale   | 5 (1,7)                 | 0                |
| Diarrhée  | 4 (1,4)                 | 0                |
| <b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b> |                         |                  |
| Pyrexie   | 10 (3,5)                | 4 (2,4)          |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                               |                         |                  |
| Trouble hépatique   | 3 (1,0)                 | 0                |
| <b>Infections et infestations</b>                               |                         |                  |
| Infection des voies urinaires <sup>b</sup>                      | 7 (2,4)                 | 0                |
| Infection des voies aériennes supérieures <sup>c</sup>          | 4 (1,4)                 | 0                |
| Infection à herpesvirus <sup>d</sup>                            | 1 (0,3)                 | 2 (1,2)          |
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                                  |                         |                  |
| Enzymes hépatiques élevées <sup>e</sup>                         | 11 (3,8)                | 1 (0,6)          |
| Créatine phosphokinase sanguine augmentée                       | 5 (1,7)                 | 1 (0,6)          |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>               |                         |                  |
| Hypercholestérolémie <sup>f</sup>                               | 4 (1,4)                 | 1 (0,6)          |
| Hypophosphatémie  | 4 (1,4)                 | 0                |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>   |                         |                  |
| Dorsalgie   | 4 (1,4)                 | 0                |
| <b>Affections du système nerveux</b>                            |                         |                  |
| Sensation vertigineuse <sup>g</sup>                             | 4 (1,4)                 | 1 (0,6)          |
| Céphalée <sup>h</sup>   | 16 (5,6)                | 7 (4,1)          |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>   |                         |                  |
| Dyspnée   | 3 (1,0)                 | 0                |

| <b>Classification par discipline médicale (SOC)<br/>Terme privilégié</b> | <b>Étrasimod à 2 mg<br/>(N = 288)<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 170)<br/>n (%)</b> |
|--|---|--|
| <b>Affections vasculaires</b>  |   |  |
| Hypertension <sup>i</sup>  | 5 (1,7)   | 2 (1,2)                                |

Remarque : Le terme « manifestation indésirable survenue pendant le traitement » désigne toute manifestation indésirable qui est apparue au moment ou à la suite de l'administration de la première dose du traitement à l'étude. Les manifestations indésirables sont codées en fonction des termes privilégiés dans le MedDRA (version 24.1). Les pourcentages ont été établis à partir du nombre de sujets inclus dans la population analysée. Les manifestations indésirables, selon les termes privilégiés, sont classées par ordre décroissant de fréquence de survenue dans le groupe traité par l'étrasimod. Les sujets sont comptés une seule fois par niveau d'analyse.

- a. Le terme « bradycardie » comprend : bradycardie et bradycardie sinusale.
- b. Le terme « infection des voies urinaires » comprend : infection des voies urinaires et cystite.
- c. Le terme « infection des voies aériennes supérieures » comprend : pharyngite, rhinorrhée et sinusite.
- d. Le terme « infection à herpesvirus » comprend : zona, herpès buccal et herpès.
- e. Le terme « enzymes hépatiques élevées » comprend : alanine aminotransférase augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, transaminases augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, cholestase, hyperbilirubinémie et test hépatique augmenté.
- f. Le terme « hypercholestérolémie » comprend : hypercholestérolémie et hausse du cholestérol sanguin.
- g. Le terme « sensation vertigineuse » comprend : sensation vertigineuse, sensation vertigineuse à l'effort et sensation vertigineuse posturale.
- h. Le terme « céphalée » comprend : céphalée, migraine et céphalée de tension.
- i. Le terme « hypertension » comprend : hypertension et pression artérielle augmentée.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les manifestations indésirables répertoriées ci-dessous sont survenues pendant le traitement chez les patients traités par VELSIPITY à 2 mg au cours des études sur le traitement d'induction et le traitement d'entretien, à une fréquence de moins de 1 %, mais au moins 0,5 % supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

**Affections cardiaques** : bloc auriculoventriculaire

**Affections gastro-intestinales** : douleur abdominale basse

**Infections et infestations** : abcès anal, orgelet

**Épreuves de laboratoire** : augmentation de la triglycéridémie

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypophosphatémie

**Affections du système nerveux** : somnolence

**Troubles psychiatriques** : anxiété

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : sueurs nocturnes

## 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

### Données d'étude clinique

**Tableau 4 – Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire observés chez les patients traités par VELSIPITY à une fréquence  $\geq 1\%$  et  $\geq 1\%$  supérieure à celle observée dans le groupe placebo (études de 12 semaines sur la colite ulcéreuse)**

| Classification par discipline médicale<br>Terme privilégié | Étrasimod à 2 mg<br>(N = 288)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 170)<br>n (%) |
|--|--|-------------------------------|
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                             |  |                               |
| Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase               | 7 (2,4)                                | 0                             |
| Hausse du taux sanguin de créatine kinase                  | 5 (1,7)                                | 1 (0,6)                       |
| Hausse du taux d'alanine aminotransférase                  | 3 (1,0)                                | 0                             |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |  |                               |
| Hypercholestérolémie                                       | 4 (1,4)                                | 1 (0,6)                       |
| Hypophosphatémie   | 4 (1,4)                                | 0                             |

**Tableau 5 – Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire observés chez les patients traités par VELSIPITY à une fréquence  $\geq 1\%$  et  $\geq 1\%$  supérieure à celle observée dans le groupe placebo (étude de 52 semaines sur la colite ulcéreuse)**

| Classification par discipline médicale<br>Terme privilégié | Étrasimod à 2 mg<br>(N = 289)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 144)<br>n (%) |
|--|--|-------------------------------|
| <b>Épreuves de laboratoire</b>                             |  |                               |
| Hausse du taux d'alanine aminotransférase                  | 8 (2,8)                                | 2 (1,4)                       |
| Hausse du taux sanguin de créatine kinase                  | 5 (1,7)                                | 1 (0,7)                       |
| Hausse du taux de transaminases                            | 3 (1,0)                                | 0                             |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |  |                               |
| Hypercholestérolémie                                       | 8 (2,8)                                | 0                             |

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Effets d'autres médicaments sur l'étrasimod

Des études in vitro montrent que la biotransformation de l'étrasimod s'effectue par le biais de divers systèmes enzymatiques, dont plusieurs isoenzymes du cytochrome CYP450 (CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4) ainsi que des enzymes oxydatives non associées au CYP450 et des isoenzymes du système UGT (uridine diphosphate-glucuronosyltransférase). Un profilage métabolique effectué à partir d'échantillons cliniques d'excreta a mis en évidence une biotransformation par des sulfotransférases. De manière générale, l'élimination de l'étrasimod est médiée par plusieurs enzymes, aucune enzyme en particulier n'y jouant un rôle majeur.

L'étrasimod n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, pour *breast cancer resistant protein*), ni des polypeptides transporteurs d'anions

organiques (OATP, pour *organic anion transporting polypeptide*) OATP1B1 et OATP1B3, des transporteurs des anions organiques (OAT, pour *organic anion transporters*) OAT1 et OAT3 ou des cations organiques (OCT, pour *organic cation transporter*) OCT1 et OCT2. Il est peu probable que les médicaments qui sont des inhibiteurs de ces molécules de transport influent sur la pharmacocinétique de l'étrasimod.

#### *Inhibiteurs de la CYP2C8, de la CYP2C9 et de la CYP3A4*

L'administration concomitante d'étrasimod et de fluconazole (un inhibiteur modéré de la CYP2C9 et de la CYP3A4) à l'état d'équilibre a augmenté de 84 % l'exposition (ASC) à l'étrasimod. L'administration concomitante de VELSPITY et d'un agent thérapeutique ou d'une association d'agents thérapeutiques qui sont à la fois des inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et des inhibiteurs modérés ou puissants de la CYP3A4 (p. ex. fluconazole) augmente l'exposition à VELSPITY et n'est donc pas recommandée. Le gemfibrozil, un inhibiteur puissant de la CYP2C8, et l'itraconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, ont augmenté l'exposition (ASC) à l'étrasimod de 36 % et de 32 %, respectivement. Il est peu probable que ces modifications de l'exposition soient importantes sur le plan clinique.

#### *Polymorphismes de la CYP2C9*

Chez les patients que l'on croit, ou que l'on sait, être des métaboliseurs lents de la CYP2C9, l'administration concomitante d'étrasimod et d'inhibiteurs puissants de la CYP2C8 ou d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 n'est pas recommandée en raison du risque de hausse cliniquement importante de l'exposition à l'étrasimod.

#### *Inducteurs de la CYP2C8, de la CYP2C9 et de la CYP3A4*

L'administration concomitante d'étrasimod et de rifampicine (un inducteur puissant de la CYP3A4, un inducteur modéré de la CYP2C8 et un inducteur de la CYP2C9) a entraîné une diminution de 49 % de l'exposition (ASC) à l'étrasimod. L'administration concomitante de VELSPITY et d'un agent thérapeutique ou d'une association d'agents thérapeutiques qui sont des inducteurs modérés ou puissants de deux isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) (CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4) ou plus (p. ex. rifampicine) diminue l'exposition à VELSPITY et n'est donc pas recommandée.

#### Bêtabloquants et bloqueurs des canaux calciques

L'administration de VELSPITY à des patients qui recevaient déjà un traitement stable par un bêtabloquant n'a pas produit d'effet additif sur la réduction de la fréquence cardiaque. Le traitement par VELSPITY peut donc être instauré chez des patients recevant des doses stables d'un bêtabloquant. Au jour 1 après l'administration de la première dose de 2 mg d'étrasimod, la réduction maximale moyenne de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs initiales chez les patients qui recevaient déjà un traitement stable par un bêtabloquant était comparable à celle observée chez les patients qui ne prenaient pas de bêtabloquant (moyenne [écart type {É.T.}] : -6,5 [7,15] bpm, comparativement à -7,2 [9,27] bpm).

L'instauration d'un traitement par un bêtabloquant chez des patients recevant un traitement stable par VELSPITY n'a fait l'objet d'aucune étude.

Les effets de l'administration concomitante de VELSPITY et d'un bloqueur des canaux calciques n'ont pas été évalués.

### Antiarythmiques, médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT, médicaments susceptibles de réduire la fréquence cardiaque

L'utilisation de VELSIPITY n'a pas été évaluée chez des patients prenant des médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT.

Des antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, procainamide) et de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol) ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients atteints de bradycardie. Il convient d'obtenir l'avis d'un cardiologue avant d'entreprendre un traitement par VELSIPITY chez un patient prenant un antiarythmique de classe Ia ou de classe III (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Étant donné la possibilité d'effets additifs sur la fréquence cardiaque et/ou l'intervalle QT, il convient d'obtenir l'avis d'un cardiologue lorsque l'instauration d'un traitement par VELSIPITY est envisagée chez un patient prenant un médicament qui provoque un allongement de l'intervalle QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### Antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non corticostéroïdes

VELSIPITY est contre-indiqué chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris ceux qui sont immunodéprimés en raison d'un traitement (p. ex. administration d'antineoplasiques, d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) ou d'un état immunodéficient pathologique (p. ex. syndrome d'immunodéficience) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### Vaccins

L'efficacité des vaccins administrés pourrait être réduite pendant le traitement par VELSIPITY et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de ce traitement. L'administration d'un vaccin à virus vivant atténué peut comporter un risque d'infection et doit donc être évitée pendant le traitement par VELSIPITY et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### Effets de l'étrasimod sur d'autres médicaments

D'après des études in vitro, à la posologie recommandée de 2 mg une fois par jour, l'étrasimod est peu susceptible de donner lieu à des interactions médicament-médicament d'importance clinique avec des isoenzymes du CYP ou des transporteurs membranaires et, par conséquent, ne devrait pas modifier les concentrations des médicaments administrés en concomitance.

### Contraceptifs oraux

Lors de l'administration concomitante d'étrasimod et d'un contraceptif oral renfermant 30 mcg d'éthinylestradiol et 150 mcg de lévonorgestrel, aucune variation d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du contraceptif n'a été observée. Chez les patientes sujettes à une hausse des taux d'enzymes hépatiques et à une cholestase induites par les contraceptifs oraux, l'administration concomitante d'étrasimod pourrait accroître le risque.

**Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Dénomination commune   | Source des données | Effet  | Commentaire clinique  |
|--|--------------------|--|---|
| Inhibiteur puissant de la CYP2C8 (p. ex. gemfibrozil)        | EC                 | L'administration concomitante de 1 mg d'étrasimod et de gemfibrozil, un inhibiteur puissant de la CYP2C8, a augmenté de 36 % l'exposition à l'étrasimod.               | Il est peu probable que l'administration concomitante de VELSIPITY et d'un inhibiteur puissant de la CYP2C8 entraîne une interaction médicament-médicament d'importance clinique. Chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de la CYP2C9, l'administration concomitante de VELSIPITY et d'un inhibiteur puissant de la CYP2C8 n'est pas recommandée. |
| Inhibiteur de la CYP2C9 et de la CYP3A4 (p. ex. fluconazole) | EC                 | L'administration concomitante de 1 mg d'étrasimod et de fluconazole, un inhibiteur modéré de la CYP2C9 et de la CYP3A4, a augmenté de 84 % l'exposition à l'étrasimod. | L'administration concomitante de VELSIPITY et d'un agent thérapeutique ou d'une association d'agents thérapeutiques qui sont à la fois des inhibiteurs modérés de la CYP2C9 et des inhibiteurs modérés ou puissants de la CYP3A4 n'est pas recommandée.   |
| Inhibiteur puissant de la CYP3A4 (p. ex. itraconazole)       | EC                 | L'administration concomitante de 1 mg d'étrasimod et d'itraconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, a augmenté de 32 % l'exposition à l'étrasimod.               | Il est peu probable que l'administration concomitante de VELSIPITY et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 entraîne une interaction médicament-médicament d'importance clinique. Chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de la CYP2C9, l'administration concomitante de VELSIPITY et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 n'est pas recommandée. |

|   |    |  |  |
|---|----|--|--|
| Inhibiteur puissant de la CYP3A4, inhibiteur modéré de la CYP2C8 et inducteur de la CYP2C9 (p. ex. rifampicine) | EC | L'administration concomitante de 2 mg d'étrasimod et de rifampicine, un inducteur puissant de la CYP3A4, un inducteur modéré de la CYP2C8 et un inducteur de la CYP2C9, a entraîné une diminution de 49 % de l'exposition à l'étrasimod. | L'administration concomitante de VELSIPIITY et d'un agent thérapeutique ou d'une association d'agents thérapeutiques qui sont à la fois des inducteurs modérés de la CYP2C8 ou de la CYP2C9 et des inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex. rifampicine) n'est pas recommandée. |
|---|----|--|--|

Légende : EC = étude clinique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'ingestion d'aliments (un repas riche en matières grasses) n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'étrasimod (concentration maximale  $C_{max}$  et ASC).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'étrasimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate qui présente une sélectivité pour les récepteurs S1P1, S1P4 et S1P5, sans activation des récepteurs S1P2 et avec une faible activation des récepteurs S1P3. Au récepteur S1P1, l'étrasimod active la signalisation des protéines G et le recrutement des  $\beta$ -arrestines. L'étrasimod inhibe de façon partielle et réversible la capacité des lymphocytes de sortir des organes lymphoïdes, réduisant ainsi le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique et donc le nombre de lymphocytes activés dans les tissus.

Le mécanisme par lequel l'étrasimod exerce ses effets thérapeutiques contre la colite ulcéreuse n'est pas connu, mais il pourrait être lié à la réduction de la migration des lymphocytes vers les sièges de l'inflammation. La réduction du taux de lymphocytes dans la circulation périphérique provoquée par l'étrasimod a des effets différents sur les sous-populations de leucocytes, les cellules qui interviennent dans les réactions immunitaires adaptatives étant celles qui subissent les plus importantes réductions. L'étrasimod a un effet minime sur les cellules qui participent à la réponse immunitaire innée, ce qui contribue à l'immunosurveillance.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### *Fréquence et rythme cardiaques*

Au début du traitement, VELSIPIITY peut entraîner une réduction transitoire de la fréquence cardiaque



et de la conduction auriculoventriculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Au jour 1 des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, la plus forte réduction moyenne de la fréquence cardiaque a été de 7,3 bpm et a été observée 2 ou 3 heures après l'administration de la dose aux participants atteints de colite ulcéreuse.

#### *Effet sur l'intervalle PR*

Après l'administration de la première dose d'étrasimod, la variation moyenne (écart type) de l'intervalle PR mesuré juste avant la prise de la dose et 4 heures plus tard a été de 5,5 ms (18,4). Un allongement de l'intervalle PR > 200 ms et plus marqué (> 230 ms) a été enregistré à l'ECG chez 5,1 %, et 1,8 % des sujets des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, respectivement.

Dans l'ensemble, tous les allongements de l'intervalle PR (y compris les cas signalés en tant que manifestations indésirables) après l'administration de la première dose d'étrasimod au jour 1 de l'étude ont été transitoires et asymptomatiques, n'ont nécessité aucun traitement, et les participants sont demeurés dans un état hémodynamique stable.

#### *Effet sur l'intervalle QT*

Une modélisation de la relation exposition-réponse a montré qu'à des concentrations plasmatiques environ 1,4 fois supérieures aux concentrations cliniques attendues, l'allongement de l'intervalle QTcF corrigé en fonction du placebo a été, par rapport à la valeur initiale, de 4,3 ms (intervalle de confiance à 90 % : de 1,46 à 7,18). Il faut consulter un cardiologue avant d'instaurer un traitement par VELSIPITY chez les patients présentant un allongement important de l'intervalle QT (intervalle QTcF  $\geq$  450 ms chez les hommes,  $\geq$  470 ms chez les femmes), ou chez les patients traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT ou par des antiarythmiques de classe Ia ou de classe III, en raison du risque de dépassement d'intervalles QTcF acceptables chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### *Diminution du nombre de lymphocytes dans le sang*

Lors des études cliniques comparatives, une diminution du nombre moyen de lymphocytes jusqu'à environ 50 % des valeurs initiales (nombre moyen approximatif de lymphocytes dans le sang :  $0,9 \times 10^9/L$ ) a été observée après 2 semaines du traitement quotidien par VELSIPITY, un effet cohérent avec le mode d'action du produit. Cette diminution de la numération lymphocytaire s'est maintenue tout au long du traitement par VELSIPITY.

Les sous-populations de lymphocytes B (CD19+), de lymphocytes T (CD3+), de lymphocytes T auxiliaires (CD3+, CD4+) et de lymphocytes T cytotoxiques (CD3+, CD8+) du sang périphérique ont toutes diminué, tandis que le nombre de cellules tueuses naturelles et de monocytes n'a pas été touché. Les lymphocytes T auxiliaires étaient plus sensibles aux effets de l'étrasimod que les lymphocytes T cytotoxiques.

Selon le modèle populationnel utilisé pour l'analyse des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, chez 90 % des patients, le nombre absolu de lymphocytes dans le sang périphérique était revenu dans les limites de la normale 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

#### *Diminution du nombre de lymphocytes dans les tissus*

Lors des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, l'étrasimod a réduit le nombre de lymphocytes activés dans les échantillons de biopsie du côlon prélevés chez des patients atteints de colite ulcéreuse.

### Protéines inflammatoires dans le sang périphérique

L'étrasimod réduit le nombre de protéines inflammatoires dans le sang périphérique, notamment celles qui sont liées à la colite ulcéreuse.

### Calprotectine fécale

Entre le début et la 12<sup>e</sup> semaine des études cliniques comparatives, le traitement par l'étrasimod a entraîné une diminution de la concentration de calprotectine fécale comparativement au placebo.

### Fonction pulmonaire

Une baisse du volume expiratoire maximum en une seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) a été observée chez les patients traités par VELSIPITY. À la 12<sup>e</sup> semaine des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, la variation absolue de la valeur moyenne du VEMS chez les patients traités par l'étrasimod était de -49 mL, comparativement à -19 mL dans les groupes placebo. Il n'y a pas eu de réduction additionnelle par rapport au placebo jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine. À la 12<sup>e</sup> semaine, la variation absolue de la valeur moyenne de la CVF chez les patients traités par l'étrasimod était de -12 mL, comparativement à -5 mL dans les groupes placebo, et à la 52<sup>e</sup> semaine, elle était de -39 mL comparativement à 8 mL. La variation absolue de la valeur moyenne du rapport VEMS/CVF chez les patients traités par VELSIPITY était de 0,026, comparativement à 0,024 dans les groupes placebo. Il n'y a pas eu de réduction additionnelle par rapport au placebo jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine.

## 10.3 Pharmacocinétique

À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique d'étrasimod, la  $C_{max}$  et l'ASC ont augmenté de façon approximativement proportionnelle à la dose aux doses évaluées (0,1 mg à 5 mg). À la suite de l'administration de doses multiples, la hausse des valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC était légèrement supérieure à une hausse proportionnelle à la dose aux doses de 0,7 mg à 2 mg.

Les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre en l'espace de 7 jours après l'administration unique quotidienne de 2 mg, la  $C_{max}$  moyenne et la concentration plasmatique en fonction du temps pour l'intervalle posologique ( $ASC_{tau}$ ) étant respectivement de 113 ng/mL et de 2163 h·ng/mL. À l'état d'équilibre, l'accumulation de l'étrasimod est environ 2 à 3 fois plus élevée que celle associée à la prise d'une seule dose.

Les paramètres pharmacocinétiques de VELSIPITY sont comparables chez les sujets en bonne santé et chez ceux atteints de colite ulcéreuse (voir le tableau 7).

**Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (É.T.) de l'étrasimod chez des sujets en bonne santé après l'administration par voie orale de VELSIPITY à raison de 2 mg une fois par jour pendant 21 jours**

|                  | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$ <sup>a</sup><br>(h) | $t_{1/2}$<br>(h) | $ASC_{0-24}$<br>(ng·h/mL) | CL/F<br>(L/h) | Vz/F<br>(L) |
|------------------|----------------------|-------------------------------|------------------|---------------------------|---------------|-------------|
| <b>Étrasimod</b> | 113 (27,5)           | 8,0 (2,0-8,00)                | 46,4 (7,8)       | 2163 (489)                | 0,98 (0,27)   | 66,2 (23,9) |

$ASC_{0-24}$  : ASC de la concentration plasmatique du temps zéro à 24 heures; CL/F : clairance orale apparente d'une dose orale à l'état d'équilibre;  $C_{max}$  : concentration plasmatique maximale;  $t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination terminale;  $T_{max}$  : temps écoulé avant l'atteinte de la  $C_{max}$ ; Vz/F : volume de distribution apparent

a. Médiane (min.-max.)

## Absorption

Le temps écoulé avant l'atteinte de la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) après l'administration d'une préparation orale d'étrasimod à libération immédiate est d'environ 4 heures (min.-max. : 2-8 heures). Le degré d'absorption de l'étrasimod est élevé, étant donné sa grande perméabilité et les quantités relativement faibles de la forme inchangée d'étrasimod éliminées dans les fèces (11,2 % de la dose radioactive administrée). L'état d'équilibre a été atteint dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose.

### *Effet de la nourriture*

L'administration de l'étrasimod avec de la nourriture a légèrement ralenti son absorption (le  $T_{max}$  médian a augmenté de 2 heures). L'ingestion de nourriture n'a pas d'effet sur les paramètres de l'exposition à l'étrasimod ( $C_{max}$  et ASC); l'étrasimod peut donc être administré sans égard aux repas.

## Distribution

Le volume de distribution apparent ( $V_z/F$ ) moyen d'une dose orale d'étrasimod dans les tissus de l'organisme est de 66 L. L'étrasimod se lie fortement aux protéines plasmatiques, dans une proportion de 97,9 % chez l'humain, et se distribue principalement dans la composante plasmatique du sang entier.

## Métabolisme

L'étrasimod est métabolisé par oxydation et par déshydrogénation principalement par l'intermédiaire des isoenzymes CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) et CYP3A4 (22 %); la CYP2C19 et la CYP2J2 ne jouent qu'un rôle mineur dans ce processus. De plus, l'étrasimod subit une glucuroconjugaison et une sulfatation médiées par des UGT et des sulfotransférases. La forme inchangée de l'étrasimod est la composante majeure circulant dans le plasma.

## Élimination

Après l'administration orale de l'étrasimod, la clairance orale apparente ( $CL/F$ ) à l'état d'équilibre était approximativement de 1 L/h. La demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ) moyenne de l'étrasimod est d'environ 30 heures. L'étrasimod est éliminé principalement par les voies hépatobiliaires. Une dose radioactive unique a été récupérée à 82 % dans les fèces et à 4,9 % dans l'urine après 336 heures. La forme inchangée de l'étrasimod représentait 11,2 % de la dose récupérée dans les fèces, et n'a pas été détectée dans l'urine.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de VELSIPITY chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.
- **Personnes âgées** : Des études pharmacocinétiques de population ont montré que, chez les patients de plus de 65 ans, l'âge n'avait pas d'incidence sur les paramètres pharmacocinétiques de l'étrasimod. Aucune différence significative n'a été observée quant aux paramètres pharmacocinétiques entre les patients âgés et les plus jeunes.
- **Sexe** : Le sexe n'a aucune incidence d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'étrasimod.
- **Origine ethnique** : Aucune différence d'importance clinique n'a été observée quant à la pharmacocinétique de l'étrasimod chez les patients japonais, chinois et de race blanche.

- **Insuffisance hépatique** : L'emploi de VELSIPITY en présence d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans les cas d'atteinte hépatique légère ou modérée. Avec la dose unique de 2 mg évaluée, l'exposition totale (ASC) à l'étrasimod chez les patients atteints d'une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère était, respectivement, 13 %, 29 % et 57 % plus élevée que chez les sujets dont la fonction hépatique était normale. Chez les sujets atteints d'une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère, l'ASC de la fraction libre d'étrasimod était comparable à celle observée chez les sujets dont la fonction hépatique était normale.
- **Insuffisance rénale** : Comme la  $C_{max}$  et l'ASC chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe]  $\leq 29$  mL/min) étaient comparables à celles mesurées chez les sujets présentant une fonction rénale normale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale. Les effets de l'hémodialyse sur les paramètres pharmacocinétiques de l'étrasimod n'ont pas été évalués.
- **Poids corporel** : D'après une analyse pharmacocinétique de population, les valeurs prédites de la  $C_{max}$  et de l'ASC de l'étrasimod à l'état d'équilibre sont augmentées de 25 % et de 23 % chez une personne de faible poids (50 kg) et réduites de 25,9 % et de 24,3 % chez une personne de poids élevé (110 kg) comparativement aux valeurs prédites chez une personne de référence (70 kg), respectivement. Les différences d'exposition à l'étrasimod selon le poids corporel ne sont pas importantes sur le plan clinique.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

VELSIPITY ne nécessite aucune condition de conservation particulière.

Conserver VELSIPITY à la température ambiante (15 à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

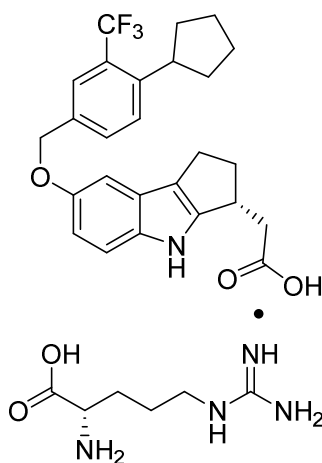
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : étrasimod L-arginine

Nom chimique : sel de L-arginine de l'acide (R)-2-(7-(4-cyclopentyl-3-(trifluorométhyl)benzyloxy)-1,2,3,4-tétrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl)acétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> et 631,69 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'étrasimod L-arginine est un solide blanc ou blanc cassé à brun clair qui est légèrement soluble dans l'eau.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

##### Description des études cliniques

L'efficacité de VELSIPITY a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques à répartition aléatoire, à double insu et comparatives contre placebo (études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12), qui ont été menées auprès de patients de 16 à 80 ans atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère (voir le tableau 8).

Les deux études regroupaient des patients qui avaient eu une réponse insatisfaisante, une perte de la réponse ou une intolérance à au moins une des options thérapeutiques suivantes : aminosalicylés oraux, corticostéroïdes, thiopurines, inhibiteurs de Janus kinases (JAK) ou produits biologiques (p. ex. inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale, anti-intégrines, inhibiteurs des interleukines 12 et 23). Les patients admis aux études présentaient une colite ulcéreuse confirmée par endoscopie et histopathologie dont les lésions s'étendaient à au moins 10 cm de la marge anale. Les patients présentant une rectite isolée étaient également admis à condition qu'ils remplissent tous les autres critères d'inclusion.

La sévérité de la maladie était évaluée au moyen du score Mayo modifié (de 0 à 9) à 3 composantes comprenant les sous-scores suivants (de 0 à 3 pour chaque sous-score) : fréquence des selles, rectorragies et résultats à l'endoscopie évalués par un laboratoire central. Un sous-score endoscopique de 2 correspondait à la présence d'un érythème marqué, d'une friabilité et/ou d'érosions et à l'absence de vascularisation, tandis qu'un sous-score de 3 était défini par la présence de saignements spontanés et d'ulcères. Le score Mayo modifié des patients admis variait de 4 à 9; leur sous-score endoscopique était de 2 ou plus, et leur sous-score pour la rectorragie, de 1 ou plus.

Les participants à ces études pouvaient recevoir en concomitance d'autres traitements contre la colite ulcéreuse, notamment des doses quotidiennes stables d'un aminosalicylé oral et/ou d'un corticostéroïde oral ( $\leq 20$  mg de prednisone,  $\leq 9$  mg de budésonide ou un stéroïde équivalent). L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs, d'agents biologiques ou encore de 5-AAS ou de corticostéroïdes administrés par voie rectale n'était pas autorisée.

**Tableau 8 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la colite ulcéreuse**

| N° d'étude                 | Plan de l'étude  | Posologie, voie d'administration et durée  | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche)   | Sexe   |
|----------------------------|--|--|----------------------|-----------------------|--|
| APD334-301 (ELEVATE UC 52) | Étude de phase III, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, de 52 semaines | Comprimé d'étrasimod à libération immédiate<br>Étrasimod à 2 mg ou un placebo, une fois par jour pendant 52 semaines | 433 sujets           | 40,4 (de 17 à 78 ans) | Étrasimod : 289 sujets (152 H/137 F)<br>Placebo : 144 sujets (88 H/56 F) |
| APD334-302 (ELEVATE UC 12) | Étude de phase III, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, de 12 semaines | Comprimé d'étrasimod à libération immédiate<br>Étrasimod à 2 mg ou un placebo, une fois par jour pendant 12 semaines | 354 sujets           | 40,4 (de 16 à 73 ans) | Étrasimod : 238 sujets (135 H/103 F)<br>Placebo : 116 sujets (73 H/43 F) |

#### Étude ELEVATE UC 52

Lors de l'étude ELEVATE UC 52, 433 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir en traitement continu soit VELSIPITY à 2 mg soit un placebo, par voie orale, une fois par jour. Les patients ont poursuivi le traitement qui leur avait été attribué pendant toute la durée de l'étude.

Au début de l'étude, le score Mayo modifié médian des participants était de 7; 5,5 % des patients avaient un score Mayo modifié de 4, 66,5 % avaient un score entre 5 et 7 (colite ulcéreuse évolutive modérée), et 28 % avaient un score supérieur à 7 (colite ulcéreuse évolutive sévère). Huit pour cent (8 %) des patients admis présentaient une rectite isolée. En tout, 30 % des patients avaient déjà été

exposés à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK, 14 % avaient été exposés à au moins un agent biologique ou un inhibiteur des protéines JAK, et 11 % avaient déjà été exposés à un anti-intégrine. Au début de l'étude, 77 % des patients prenaient un aminosalicylé oral, et 31 %, un corticostéroïde oral.

Les coparamètres d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la 12<sup>e</sup> semaine et à la 52<sup>e</sup> semaine, la rémission clinique étant définie par un sous-score pour la fréquence des selles de 0 (ou de 1 avec une diminution  $\geq 1$  point depuis le début de l'étude), un sous-score de 0 pour la rectorragie et un sous-score endoscopique de 1 ou moins (en ne tenant pas compte de la friabilité). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les proportions de patients ayant présenté une amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie, une rémission symptomatique, une cicatrisation de la muqueuse, une réponse clinique, une rémission clinique sans corticostéroïdes et une rémission clinique soutenue. L'analyse principale, réalisée aux 12<sup>e</sup> et 52<sup>e</sup> semaines, incluait les patients atteints d'une colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère, définie par un score Mayo modifié se situant entre 5 et 9 (*voir le tableau 9*).

Comparativement au groupe placebo, une proportion significativement plus importante de patients traités par l'étrasimod présentait une rémission clinique, une amélioration à l'endoscopie, une rémission symptomatique et une amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie à la 12<sup>e</sup> semaine et à la 52<sup>e</sup> semaine, ainsi qu'une rémission clinique sans corticostéroïdes et une rémission clinique soutenue à la 52<sup>e</sup> semaine (*voir le tableau 9*).

**Tableau 9 – Proportions de patients ayant satisfait aux divers paramètres d'efficacité aux 12<sup>e</sup> et 52<sup>e</sup> semaines de l'étude ELEVATE UC 52**

|   | Placebo<br>N = 135 |             | VELSIPITY<br>N = 274 |             | Différence entre<br>les traitements<br>(IC à 95 %) <sup>a</sup> |
|---|--------------------|-------------|----------------------|-------------|---|
|   | n                  | %           | n                    | %           |   |
| <b>Paramètres d'évaluation, à la 12<sup>e</sup> semaine</b>                             |                    |             |                      |             |   |
| <b>Rémission clinique<sup>b</sup><br/>(paramètre d'évaluation principal)</b>            | <b>10</b>          | <b>7 %</b>  | <b>74</b>            | <b>27 %</b> | <b>20 %<br/>(de 13 % à 27 %)<br/>p &lt; 0,001</b>               |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 9/93               | 10 %        | 60/194               | 31 %        | 21 %<br>(de 13 % à 30 %)<br>p < 0,001                           |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 1/42               | 2 %         | 14/80                | 18 %        | 15 %<br>(de 5 % à 25 %)<br>p = 0,004                            |
| <b>Amélioration à l'endoscopie<sup>c</sup></b>  | <b>19</b>          | <b>14 %</b> | <b>96</b>            | <b>35 %</b> | <b>21 %<br/>(de 13 % à 29 %)<br/>p &lt; 0,001</b>               |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 17/93              | 18 %        | 76/194               | 39 %        | 21 %<br>(de 11 % à 31 %)<br>p < 0,001                           |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 2/42               | 5 %         | 20/80                | 25 %        | 19 %<br>(de 7 % à 31 %)<br>p = 0,002                            |

|   |           |             |            |             |  |
|---|-----------|-------------|------------|-------------|--|
| <b>Rémission symptomatique<sup>d</sup></b>  | <b>29</b> | <b>22 %</b> | <b>126</b> | <b>46 %</b> | <b>25 %<br/>(de 15 % à 34 %)<br/><i>p</i> &lt; 0,001</b> |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 22/93     | 24 %        | 101/194    | 52 %        | 29 %<br>(de 18 % à 40 %)<br><i>p</i> < 0,001             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 7/42      | 17 %        | 25/80      | 31 %        | 13 %<br>(de -2 % à 28 %)<br><i>p</i> = 0,078             |
| <b>Amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie<sup>e</sup></b>    | <b>6</b>  | <b>4 %</b>  | <b>58</b>  | <b>21 %</b> | <b>17 %<br/>(de 11 % à 23 %)<br/><i>p</i> &lt; 0,001</b> |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 6/93      | 7 %         | 47/194     | 24 %        | 18 %<br>(de 10 % à 26 %)<br><i>p</i> < 0,001             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 0/42      | 0 %         | 11/80      | 14 %        | 14 %<br>(de 6 % à 22 %)<br><i>p</i> < 0,001              |
| <b>Paramètres d'évaluation, à la 52<sup>e</sup> semaine</b>                             |           |             |            |             |  |
| <b>Rémission clinique<sup>b</sup><br/>(paramètre d'évaluation principal)</b>            | <b>9</b>  | <b>7 %</b>  | <b>88</b>  | <b>32 %</b> | <b>25 %<br/>(de 18 % à 32 %)<br/><i>p</i> &lt; 0,001</b> |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 7/93      | 8 %         | 71/194     | 37 %        | 29 %<br>(de 20 % à 38 %)<br><i>p</i> < 0,001             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 2/42      | 5 %         | 17/80      | 21 %        | 11 %<br>(de 3 % à 26 %)<br><i>p</i> = 0,011              |
| <b>Amélioration à l'endoscopie<sup>c</sup></b>  | <b>14</b> | <b>10 %</b> | <b>102</b> | <b>37 %</b> | <b>27 %<br/>(de 19 % à 34 %)<br/><i>p</i> &lt; 0,001</b> |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 12/93     | 13 %        | 78/194     | 40 %        | 28 %<br>(de 19 % à 38 %)<br><i>p</i> < 0,001             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 2/42      | 5 %         | 24/80      | 30 %        | 23 %<br>(de 11 % à 35 %)<br><i>p</i> < 0,001             |
| <b>Rémission symptomatique<sup>d</sup></b>  | <b>25</b> | <b>19 %</b> | <b>119</b> | <b>43 %</b> | <b>25 %<br/>(de 16 % à 34 %)<br/><i>p</i> &lt; 0,001</b> |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 19/93     | 20 %        | 97/194     | 50 %        | 29 %<br>(de 18 % à 40 %)<br><i>p</i> < 0,001             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 6/42      | 14 %        | 22/80      | 28 %        | 11 %<br>(de -3 % à 26 %)<br><i>p</i> = 0,126             |
| <b>Amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie<sup>e</sup></b>    | <b>11</b> | <b>8 %</b>  | <b>73</b>  | <b>27 %</b> | <b>18 %<br/>(de 11 % à 25 %)<br/><i>p</i> &lt; 0,001</b> |



|   |          |            |           |             |  |
|---|----------|------------|-----------|-------------|--|
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 10/93    | 11 %       | 55/194    | 28 %        | 19 %<br>(de 10 % à 27 %)<br>$p < 0,001$                                    |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 1/42     | 2 %        | 18/80     | 23 %        | 19 %<br>(de 9 % à 30 %)<br>$p < 0,001$                                     |
| <b>Rémission clinique sans corticostéroïdes<sup>f</sup></b>                             | <b>9</b> | <b>7 %</b> | <b>88</b> | <b>32 %</b> | <b>25 %</b><br><b>(de 18 % à 32 %)</b><br><b><math>p &lt; 0,001</math></b> |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 7/93     | 8 %        | 71/194    | 37 %        | 29 %<br>(de 20 % à 38 %)<br>$p < 0,001$                                    |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 2/42     | 5 %        | 17/80     | 21 %        | 15 %<br>(de 3 % à 26 %)<br>$p = 0,011$                                     |
| <b>Maintien d'une rémission clinique soutenue<sup>g</sup></b>                           | <b>3</b> | <b>2 %</b> | <b>49</b> | <b>18 %</b> | <b>16 %</b><br><b>(de 11 % à 21 %)</b><br><b><math>p &lt; 0,001</math></b> |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 2/93     | 2 %        | 41/194    | 21 %        | 19 %<br>$p < 0,001$  |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 1/42     | 2 %        | 8/80      | 10 %        | 7 %<br>(de -1 % à 16 %)<br>$p = 0,092$                                     |

IC : intervalle de confiance

a. Différence entre les traitements (ajustée en fonction des facteurs de stratification suivants : exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK, prise de corticostéroïdes au début de l'étude et catégorie de scores Mayo modifiés au début de l'étude).

b. La rémission clinique était définie par un sous-score pour la fréquence des selles de 0 (ou de 1 avec une diminution  $\geq 1$  point depuis le début de l'étude), un sous-score pour la rectorragie de 0 et un sous-score endoscopique de 1 ou moins (en ne tenant pas compte de la friabilité).

c. L'amélioration à l'endoscopie était définie par un sous-score endoscopique de 1 ou moins (en ne tenant pas compte de la friabilité).

d. La rémission symptomatique était définie par un sous-score pour la fréquence des selles de 0 (ou de 1 avec une diminution  $\geq 1$  point depuis le début de l'étude) et un sous-score pour la rectorragie de 0.

e. L'amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie était définie par un sous-score endoscopique de 1 ou moins (en ne tenant pas compte de la friabilité), accompagné d'une rémission histologique (score de Geboes  $< 2,0$ , ce qui dénote l'absence de neutrophiles dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, l'absence d'augmentation du nombre d'éosinophiles, l'absence de destruction des cryptes intestinales, ainsi que l'absence d'érosions, d'ulcères ou de tissu de granulation).

f. La rémission clinique sans corticostéroïdes était définie comme une rémission clinique obtenue à la 52<sup>e</sup> semaine sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 12 semaines avant la 52<sup>e</sup> semaine.

g. Le maintien d'une rémission clinique soutenue était défini comme une rémission clinique obtenue aux 12<sup>e</sup> et 52<sup>e</sup> semaines.

### *Rectite isolée*

La proportion de patients qui présentaient une rectite isolée au début de l'étude et qui avaient obtenu une rémission clinique à la 12<sup>e</sup> semaine et à la 52<sup>e</sup> semaine était plus élevée dans le groupe traité par VELSIPITY que dans le groupe placebo (11 [46 %] vs 2 [29 %], et 10 [42 %] vs 1 [14 %], respectivement).

### *Rémission clinique sans recours aux corticostéroïdes chez les sujets qui recevaient des corticostéroïdes au début de l'étude*

Parmi les participants qui recevaient des corticostéroïdes au début de l'étude, une proportion plus élevée de patients traités par VELSIPITY que de patients ayant reçu le placebo a présenté une rémission clinique sans corticostéroïdes, définie comme une rémission clinique obtenue à la 52<sup>e</sup> semaine sans prise de corticostéroïdes pendant au moins 12 semaines avant la 52<sup>e</sup> semaine (VELSIPITY : n = 27 sur 87 [31 %]; placebo : n = 3 sur 40 [8 %]).

### *Rémission symptomatique à la 2<sup>e</sup> semaine*

À la 2<sup>e</sup> semaine (première visite de l'étude), une proportion plus importante de patients traités par VELSIPITY que de patients sous placebo avait obtenu une rémission symptomatique (16 % vs 11 %).

### Étude ELEVATE UC 12

Lors de l'étude ELEVATE UC 12, 354 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit VELSIPITY à 2 mg soit un placebo, par voie orale, une fois par jour.

Au début de l'étude, le score Mayo modifié médian des participants était de 7; 5,6 % des patients avaient un score Mayo modifié de 4, 67 % avaient un score entre 5 et 7 (colite ulcéreuse évolutive modérée), et 27,4 % avaient un score supérieur à 7 (colite ulcéreuse évolutive sévère). Huit pour cent (8 %) des patients admis présentaient une rectite isolée. En tout, 33 % des patients avaient déjà été exposés à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK, 18 % avaient été exposés à au moins un agent biologique ou un inhibiteur des protéines JAK et 12 % avaient déjà été exposés à un anti-intégrine. Au début de l'étude, 83 % des patients prenaient un aminosalicylé oral, et 28 %, un corticostéroïde oral.

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la 12<sup>e</sup> semaine. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les proportions de patients ayant présenté une amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie, une rémission symptomatique et une cicatrisation de la muqueuse à la 12<sup>e</sup> semaine. L'analyse principale, réalisée à la 12<sup>e</sup> semaine, incluait les patients atteints d'une colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère, définie par un score Mayo modifié se situant entre 5 et 9 (*voir le tableau 10*).

Comparativement au groupe placebo, une proportion significativement plus importante de patients traités par VELSIPITY présentait une rémission clinique, une amélioration à l'endoscopie, une rémission symptomatique et une amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie à la 12<sup>e</sup> semaine (*voir le tableau 10*).

**Tableau 10 – Proportions de patients ayant satisfait aux paramètres d'efficacité à la 12<sup>e</sup> semaine de l'étude ELEVATE UC 12**

| Paramètres d'évaluation   | Placebo<br>N = 112 |             | VELSIPITY<br>N = 222 |             | Différence entre les traitements<br>(IC à 95 %)ª |
|---|--------------------|-------------|----------------------|-------------|--|
|   | N                  | %           | n                    | %           |  |
| <b>Rémission clinique<sup>b</sup><br/>(paramètre d'évaluation principal)</b>            | <b>17</b>          | <b>15 %</b> | <b>55</b>            | <b>25 %</b> | <b>10 %<br/>(de 1 % à 18 %)<br/>p = 0,026</b>    |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 12/74              | 16 %        | 41/148               | 28 %        | 12 %<br>(de 1 % à 23 %)<br>p = 0,033             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 5/38               | 13 %        | 14/74                | 19 %        | 7 %<br>(de -7 % à 20 %)<br>p = 0,349             |
| <b>Amélioration à l'endoscopie<sup>c</sup></b>  | <b>21</b>          | <b>19 %</b> | <b>68</b>            | <b>31 %</b> | <b>12 %<br/>(de 3 % à 21 %)<br/>p = 0,009</b>    |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 14/74              | 19 %        | 51/148               | 35 %        | 16 %<br>(de 5 % à 27 %)<br>p = 0,005             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 7/38               | 18 %        | 17/74                | 23 %        | 5 %<br>(de -10 % à 21 %)<br>p = 0,487            |
| <b>Rémission symptomatique<sup>d</sup></b>  | <b>33</b>          | <b>30 %</b> | <b>104</b>           | <b>47 %</b> | <b>17 %<br/>(de 7 % à 28 %)<br/>p = 0,001</b>    |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 23/74              | 31 %        | 73/148               | 49 %        | 18 %<br>(de 5 % à 32 %)<br>p = 0,006             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 10/38              | 26 %        | 31/74                | 42 %        | 17 %<br>(de 0 % à 35 %)<br>p = 0,054             |
| <b>Amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie<sup>e</sup></b>    | <b>10</b>          | <b>9 %</b>  | <b>36</b>            | <b>16 %</b> | <b>7 %<br/>(de 1 % à 14 %)<br/>p = 0,036</b>     |
| Aucune exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK | 8/74               | 11 %        | 28/148               | 19 %        | 8 %<br>(de -1 % à 18 %)<br>p = 0,071             |
| Exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK        | 2/38               | 5 %         | 8/74                 | 11 %        | 6 %<br>(de -4 % à 16 %)<br>p = 0,233             |

IC : intervalle de confiance

a. Différence entre les traitements (ajustée en fonction des facteurs de stratification suivants : exposition antérieure à un agent biologique ou à un inhibiteur des protéines JAK, prise de corticostéroïdes au début de l'étude et catégorie de scores Mayo modifiés au début de l'étude).

b. La rémission clinique était définie par un sous-score pour la fréquence des selles de 0 (ou de 1 avec une diminution  $\geq 1$  point depuis le début de l'étude), un sous-score pour la rectorragie de 0 et un sous-score endoscopique de 1 ou moins (en ne tenant pas compte de la friabilité).

c. L'amélioration à l'endoscopie était définie par un sous-score endoscopique de 1 ou moins (en ne tenant pas compte de la friabilité).

d. La rémission symptomatique était définie par un sous-score pour la fréquence des selles de 0 (ou de 1 avec une diminution  $\geq 1$  point depuis le début de l'étude) et un sous-score pour la rectorragie de 0.

e. L'amélioration de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopie/histologie était définie par un sous-score endoscopique de 1 ou moins (en ne tenant pas compte de la friabilité) accompagné d'une rémission histologique (score de Geboes < 2,0, ce qui dénote l'absence de neutrophiles

dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, l'absence d'augmentation du nombre d'éosinophiles, l'absence de destruction des cryptes intestinales, ainsi que l'absence d'érosions, d'ulcères ou de tissu de granulation).

#### *Rectite isolée*

La proportion de patients qui présentaient une rectite isolée au début de l'étude et qui avaient obtenu une rémission clinique à la 12<sup>e</sup> semaine était plus élevée dans le groupe traité par VELSPITY que dans le groupe placebo (5 [39 %] vs 1 [8 %]).

#### *Rémission symptomatique à la 4<sup>e</sup> semaine*

À la 4<sup>e</sup> semaine de l'étude, une proportion plus importante de patients traités par VELSPITY que de patients sous placebo avait obtenu une rémission symptomatique (28 % vs 16 %).

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale**

Dans des études sur la toxicité de doses multiples d'une durée maximale de 6 mois chez les rats, de 9 mois chez les chiens et de 91 jours chez les souris, la dose sans effet nocif observable (DSENO) a été  $\geq 102$  fois l'exposition à la dose recommandée chez l'humain. Des effets non indésirables couramment associés à d'autres modulateurs des récepteurs de la S1P, dont des réductions des populations de cellules lymphoïdes dans les tissus lymphoïdes, une érythrocytose ou une érythrophagocytose, ont été observés dans les groupes de traitement chez toutes les espèces. Une augmentation du poids des poumons avec ou sans anomalies microscopiques (histiocytose alvéolaire, dépôt de fibrine, fibrose de la plèvre), une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires/panlobulaires et une diminution du poids corporel ont aussi été observées. Des effets liés au traitement dans les artères ventriculaires gauches (hypertrophie/hyperplasie de la tunique moyenne) ont aussi été observés dans les études sur la toxicité de doses multiples de 3 et de 9 mois chez les chiens à des doses correspondant à  $\geq 24$  fois l'exposition à la dose recommandée chez l'humain, d'après l'ASC.

### **Génotoxicité**

Il est ressorti d'une série de tests in vitro (test d'Ames, tests d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains provenant du sang périphérique) et in vivo (test du micronoyau chez le rat) que l'étrasimod est dépourvu de pouvoir mutagène.

### **Cancérogénicité**

Des études sur le pouvoir cancérogène de l'étrasimod administré par voie orale ont été menées chez la souris et chez le rat. Chez des souris ayant reçu l'étrasimod (à raison de 0, 2, 6 ou 20 mg/kg/jour) pendant une période allant jusqu'à 104 semaines, une augmentation des cas d'angiosarcomes et d'hémangiomes a été observée chez les mâles et les femelles aux doses de 6 et de 20 mg/kg/jour. La dose sans effet observé pour les tumeurs a été de 2 mg/kg/jour, l'exposition générale était 19 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. Chez les rats, l'administration orale d'étrasimod (à raison de 0, 2, 6 ou 20 mg/kg/jour) pendant une période allant jusqu'à 91 semaines n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des tumeurs. À la plus forte dose évaluée chez les rats

mâles et femelles, l'exposition plasmatique (ASC) à VELSIPITY était environ 80 à 179 fois (respectivement) plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Aucun effet indésirable sur la fertilité des rats mâles ou femelles n'a été observé à la suite de l'administration orale quotidienne d'étrasimod (à raison de 0, 25, 100 ou 200 mg/kg/jour pour les mâles et de 0, 1, 2 ou 4 mg/kg/jour pour les femelles) entre la période précédant l'accouplement et la conception, et entre la conception et l'implantation. À la plus forte dose évaluée, l'exposition plasmatique (ASC) à l'étrasimod était approximativement 467 fois (chez les mâles) et 21 fois (chez les femelles) plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose recommandée.

À la suite de l'administration orale d'étrasimod (à raison de 0, 1, 2 ou 4 mg/kg/jour) à des rates gravides durant la période d'organogenèse, des pertes post-implantation et une diminution correspondante du nombre moyen de fœtus viables ont été observées à la dose de 4 mg/kg/jour. Des malformations fœtales externes (à 4 mg/kg/jour) et viscérales (à toutes les doses) ainsi que des anomalies squelettiques (à 2 et à 4 mg/kg/jour) ont été associées à l'étrasimod. À des doses  $\geq$  1 mg/kg/jour (la plus faible dose évaluée), des malformations viscérales (fenêtre aortico-pulmonaire) et des variations du développement (tronc brachio-céphalique court) ont été observées. Aucune DSENO n'a été établie au cours de cette étude, et l'exposition plasmatique (ASC) chez les mères à la dose de 1 mg/kg/jour était approximativement 5 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 2 mg/jour.

À la suite de l'administration orale d'étrasimod (à raison de 0, 2, 10 ou 20 mg/kg/jour) à des lapines gravides durant la période d'organogenèse, des pertes post-implantation et une diminution correspondante du nombre moyen de fœtus viables ont été observées aux doses de 10 et de 20 mg/kg/jour. L'étrasimod a été associé à des malformations fœtales viscérales de l'arc aortique (arc aortique bulbeux et/ou coarctation de l'arc aortique) aux doses  $\geq$  10 mg/kg/jour et à des anomalies squelettiques (fusion des sternèbres) à la dose de 20 mg/kg/jour. À la dose de 2 mg/kg/jour, il n'y a pas eu d'effet sur le développement embryofœtal. À la DSENO (2 mg/kg/jour), l'exposition plasmatique (ASC) chez les mères équivalait approximativement à 0,8 fois celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 2 mg/jour.

L'administration orale d'étrasimod à des rates (à raison de 0, 0,4, 2 ou 4 mg/kg/jour) pendant toute la période de gestation et de lactation a prolongé la durée de la gestation chez les femelles de la génération F0 aux doses de 2 et de 4 mg/kg/jour, une diminution du poids moyen des ratons pendant la période précédant le sevrage (à toutes les doses), une réduction de la viabilité des petits (aux doses de 2 et de 4 mg/kg/jour), une diminution de la survie des ratons pendant la période de lactation à la dose de 4 mg/kg/jour et une diminution de la fertilité et des capacités reproductrices (réduction du taux d'implantations et augmentation du nombre de pertes embryonnaires avant l'implantation) chez les ratons de la première génération (F1) (à la plus forte dose évaluée). Aucune anomalie neurocomportementale n'a été observée chez les ratons, quelle que soit la dose. À la DSENO, l'exposition plasmatique (ASC) chez les mères était équivalente (1,1 fois) à celle observée chez l'humain à la dose recommandée. On a décelé la présence d'étrasimod dans le plasma des ratons F1, ce qui indique une exposition au médicament par l'entremise du lait des femelles en lactation.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

### VELSIPITY

#### étrasimod (sous forme d'étrasimod L-arginine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre l'étrasimod et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur l'étrasimod sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on VELSIPITY?**

VELSIPITY est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou sévère. Il est utilisé dans les cas où une colite ulcéreuse continue d'évoluer chez des patients ayant reçu d'autres traitements qui n'ont pas fonctionné ou qui n'ont pas été tolérés.

#### **Comment VELSIPITY agit-il?**

VELSIPITY aide à réduire l'inflammation dans l'intestin. Il agit en empêchant certains globules blancs d'atteindre la muqueuse qui tapisse l'intestin.

#### **Quels sont les ingrédients de VELSIPITY?**

Ingrédient médicamenteux : étrasimod (sous forme d'étrasimod L-arginine)

Ingrédients non médicamenteux :

Le **noyau du comprimé** contient les ingrédients suivants : stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon.

L'**enrobage du comprimé** contient les ingrédients suivants : bleu n° 1 FD&C/bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium, bleu n° 2 FD&C/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, jaune n° 5 FD&C/tartrazine sur substrat d'aluminium, macrogol 4000 JP/PEG 3350, alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), talc, dioxyde de titane.

#### **VELSIPITY se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Comprimé à 2 mg d'étrasimod (sous forme d'étrasimod L-arginine).

#### **N'utilisez pas VELSIPITY dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique à l'étrasimod ou à l'un des autres ingrédients de VELSIPITY;
- vous présentez un risque accru d'infection :
  - parce que vous avez une maladie qui affaiblit votre système immunitaire, ou
  - parce que vous prenez un médicament ou recevez un traitement qui affaiblit votre système immunitaire;
- vous avez eu une crise cardiaque, une douleur à la poitrine, un accident vasculaire cérébral (AVC), un mini-AVC ou un certain type d'insuffisance cardiaque sévère au cours des 6 derniers mois;
- vous avez un certain type de battements de cœur irréguliers ou anormaux appelé « arythmie »;
- vous avez une infection sévère ou une infection chronique qui continue d'évoluer;
- vous avez un cancer;

- vous êtes enceinte ou vous êtes en âge de procréer et vous n'utilisez pas une méthode de contraception efficace;
- vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VELSIPITY, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- vos battements de cœur sont lents, ou si vous prenez ou avez récemment pris un médicament qui ralentit le rythme cardiaque;
- vous avez eu des symptômes de battements de cœur lents tels qu'étourdissements, fatigue, confusion ou perte de conscience;
- vous avez récemment pris des médicaments pour améliorer les impulsions de votre fréquence cardiaque comme un bêtabloquant ou un bloqueur des canaux calciques;
- vous avez un rythme cardiaque irrégulier (sauf si vous avez un stimulateur cardiaque en bon état de fonctionnement);
- vous avez des épisodes de perte soudaine de conscience (évanouissements);
- vous souffrez d'une apnée du sommeil non traitée;
- vous avez déjà eu un AVC ou une autre maladie touchant les vaisseaux sanguins du cerveau;
- vous avez une réduction du débit sanguin vers votre cœur ou avez déjà eu un épisode d'insuffisance cardiaque;
- vous avez déjà fait une crise cardiaque;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez une infection;
- la concentration des globules blancs appelés « lymphocytes » dans votre sang est faible;
- vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous prévoyez de vous faire vacciner, car VELSIPITY peut rendre les vaccins moins efficaces;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de vision;
- vous avez une inflammation de l'œil;
- vous souffrez de diabète;
- vous faites de la haute pression (hypertension);
- vous avez une grave maladie des poumons comme la fibrose pulmonaire, l'asthme ou la maladie pulmonaire obstructive chronique;
- vous avez de la fièvre ou si votre température est élevée.

### **Autres mises en garde**

**Battements de cœur lents et problèmes cardiaques :** Avant que vous commenciez à prendre VELSIPITY, votre professionnel de la santé vérifiera le fonctionnement de votre cœur au moyen d'un examen appelé « électrocardiogramme » (ECG) pour déceler tout problème cardiaque que vous pourriez avoir. Après le début de votre traitement par VELSIPITY, il se pourrait que votre fréquence cardiaque ralentisse ou que les impulsions de votre fréquence cardiaque diminuent. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez le moindre symptôme de bradycardie (battements de cœur lents). Ces symptômes peuvent être les suivants : étourdissements, fatigue, confusion, évanouissements, sensation de « tête légère », impression d'avoir le cœur qui bat lentement ou de façon irrégulière, essoufflement et douleur à la poitrine. Vous pourriez aussi avoir des battements de cœur lents et n'avoir aucun symptôme. Votre professionnel de la santé pourrait aussi vérifier votre

tension artérielle lorsque vous prenez VELSIPTTY, parce que VELSIPTTY peut augmenter votre tension artérielle.

**Infections** : Si vous avez une infection, informez-en votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre VELSIPTTY. Vous ne devez pas prendre VELSIPTTY si vous avez une infection sévère ou une infection chronique qui continue d'évoluer. VELSIPTTY réduit le nombre de globules blancs dans le sang, ce qui peut augmenter le risque d'infection, y compris d'infection grave pouvant mettre la vie en danger ou causer la mort. Vous êtes plus vulnérable aux infections pendant votre traitement par VELSIPTTY et pendant les 5 semaines suivant la fin de ce traitement. Votre professionnel de la santé pourrait faire mesurer votre nombre de globules blancs avant que vous commenciez à prendre VELSIPTTY. Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé si vous avez le moindre symptôme d'une infection pendant votre traitement par VELSIPTTY et pendant les 5 semaines suivant la fin de ce traitement. Les symptômes possibles sont les suivants : fièvre, frissons, mal de tête, très grande fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe, nausées et enflure des ganglions lymphatiques. Votre professionnel de la santé pourrait arrêter ou suspendre votre traitement par VELSIPTTY si vous avez une infection.

**Cancer** : Si vous avez un cancer, informez-en votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre VELSIPTTY. Vous ne devez pas prendre VELSIPTTY si vous avez un cancer. Avant ou peu après le début de votre traitement par VELSIPTTY, votre professionnel de la santé pourrait examiner votre peau. Celui-ci pourrait vérifier votre peau de temps à autre pour déceler des lésions cutanées ou des grains de beauté, surtout si vous avez des facteurs de risque de cancer de la peau. Si vous remarquez un grain de beauté suspect, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé pour le faire examiner. Limitez le temps que vous passez au soleil en portant des vêtements qui protègent votre peau et en utilisant un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) élevé.

**Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** : La LEMP est une infection virale grave du cerveau qui peut entraîner une invalidité sévère ou même la mort. Des cas de LEMP ont été signalés lors de l'utilisation de médicaments semblables à VELSIPTTY. Les symptômes de la LEMP comprennent des problèmes visuels, une faiblesse dans les bras ou les jambes qui empire, de la maladresse, un manque de coordination, des pertes de mémoire ou de la confusion, des difficultés à parler et des changements de la personnalité. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Si votre professionnel de la santé croit que vous pourriez avoir une LEMP, il fera une évaluation plus poussée de votre état et pourrait arrêter votre traitement par VELSIPTTY.

**Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)** : De rares cas de SEPR ont été observés avec des médicaments semblables à VELSIPTTY. Durant le traitement par VELSIPTTY, si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes possibles de SEPR, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Les symptômes comprennent les suivants : mal de tête intense qui apparaît soudainement, nausées ou vomissements, confusion, somnolence, changement de la personnalité, paralysie, façon anormale de parler, convulsions et changements de la vision. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, votre professionnel de la santé doit examiner d'urgence le fonctionnement de votre cerveau, car ces symptômes pourraient être dus à un SEPR. S'il n'est pas traité, le SEPR pourrait entraîner un AVC ou un saignement dans le cerveau. Si votre professionnel de la santé croit que vous pourriez avoir un SEPR, il arrêtera votre traitement par VELSIPTTY.



**Examens et surveillance :** Avant et pendant votre traitement par VELSPITY, votre professionnel de la santé pourrait vérifier votre capacité de respirer. Il va également demander différentes analyses de sang et en interpréter les résultats.

**Grossesse et contraception :** Vous ne devez pas prendre VELSPITY si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. C'est parce que VELSPITY peut être nocif pour l'enfant à naître. Avant que vous commenciez votre traitement par VELSPITY, votre professionnel de la santé vous expliquera les risques associés à la grossesse. Il vous fera passer un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Votre professionnel de la santé vous remettra une carte où sont expliquées les raisons pour lesquelles vous ne devriez pas devenir enceinte pendant que vous prenez VELSPITY. On y explique aussi ce que vous devez faire pour éviter de devenir enceinte pendant votre traitement. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez VELSPITY et pendant 6 jours après la prise de votre dernière dose. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les moyens de contraception efficaces.

**Registre des grossesses :** Il existe un registre sur l'exposition pendant la grossesse chez les femmes qui prennent VELSPITY lorsqu'elles sont enceintes. Le but de ce registre est de recueillir de l'information sur votre santé et sur celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par VELSPITY, dites-le à votre professionnel de la santé. Parlez-lui d'une participation à ce registre. Vous pouvez aussi appeler au 1 800 616-3791 pour obtenir plus de renseignements.

**Allaitement :** Ne prenez pas VELSPITY si vous allaitez, parce que VELSPITY pourrait passer dans le lait maternel.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** VELSPITY pourrait causer des étourdissements qui peuvent réduire votre capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VELSPITY :**

- les médicaments utilisés pour maîtriser la fréquence cardiaque et la tension artérielle, comme les bêtabloquants ou les bloqueurs des canaux calciques;
- les médicaments utilisés pour régulariser le rythme cardiaque ou les battements du cœur, comme la quinidine, le procainamide, l'amiodarone et le sotalol;
- les médicaments qui ont un effet sur le système immunitaire, y compris un traitement contre le cancer;
- les vaccins;
- le fluconazole, utilisé pour traiter des infections fongiques, et certains autres médicaments ayant un effet sur une certaine enzyme dans le corps, qui peuvent augmenter la concentration sanguine de VELSPITY. Il est déconseillé de les prendre en association avec VELSPITY;
- la rifampicine, utilisée pour traiter des infections bactériennes, et certains autres médicaments ayant un effet sur une certaine enzyme dans le corps, qui peuvent diminuer la concentration sanguine de VELSPITY. Il est déconseillé de les prendre en association avec VELSPITY;
- le gemfibrozil, utilisé pour traiter des taux élevés de cholestérol, et certains autres médicaments ayant un effet sur une certaine enzyme dans le corps, qui peuvent augmenter la concentration sanguine de VELSPITY chez certains patients. Chez ces patients, la prise de ces médicaments en association avec VELSPITY est déconseillée;

- l'itraconazole, utilisé pour traiter des infections fongiques, et certains autres médicaments qui ont un effet sur une certaine enzyme dans le corps, qui peuvent augmenter la concentration sanguine de VELSIPITY chez certains patients. Chez ces patients, la prise de ces médicaments en association avec VELSIPITY est déconseillée.

#### **Comment VELSIPITY s'administre-t-il?**

- Prenez toujours VELSIPITY exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Il ne faut pas les couper, les écraser, ni les mâcher.
- VELSIPITY peut être pris avec ou sans nourriture.
- En cas de doute sur la façon de prendre VELSIPITY, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

#### **Dose habituelle chez les adultes**

Prenez un comprimé une fois par jour.

#### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de VELSIPITY, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose omise**

Si vous oubliez une dose de VELSIPITY, prenez-la dès que vous y pensez si c'est le même jour. Si vous oubliez de prendre VELSIPITY pendant toute une journée, sautez la dose oubliée. Poursuivez le traitement en prenant la dose suivante le lendemain. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

Communiquez avec votre professionnel de la santé pour savoir comment recommencer à prendre VELSIPITY dans les cas suivants :

- vous oubliez une dose plus de 2 jours d'affilée pendant la première semaine de votre traitement ou,
- vous oubliez une dose plus de 7 jours d'affilée à tout moment.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VELSIPITY?**

Lorsque vous prenez VELSIPITY, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

#### **Effets secondaires possibles de VELSIPITY :**

- Taux élevé de cholestérol dans le sang
- Maux de tête
- Nausées

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|  | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| <b>TRÈS FRÉQUENT</b>   |   |                   |   |
| <b>Infection</b> : fièvre, frissons, mal de tête, grande fatigue, symptômes semblables à ceux de la grippe, nausées, ganglions lymphatiques enflés   |   | X                 |   |
| <b>Lymphopénie</b> (baisse du nombre de globules blancs) : fièvre, toux, ulcères dans la bouche, tendance à avoir plus facilement des infections   |   | X                 |   |
| <b>FRÉQUENT</b>  |   |                   |   |
| <b>Infection des voies urinaires</b> : douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, besoin fréquent d'uriner, présence de sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine dégageant une forte odeur, urine trouble                     |   | X                 |   |
| <b>Bradycardie</b> (battements du cœur lents) : étourdissements, fatigue, confusion, évanouissements, sensation de « tête légère », impression d'avoir le cœur qui bat lentement ou de façon irrégulière, essoufflement, douleur à la poitrine |   | X                 |   |
| <b>Hypertension</b> (haute pression) : vision trouble, sensation de « tête légère », essoufflement, tension artérielle élevée (lorsque mesurée) pouvant s'accompagner de maux de tête ou de saignements de nez                                 |   | X                 |   |
| <b>Maux de tête</b>  |   | X                 |   |
| <b>Étourdissements</b>   |   | X                 |   |
| <b>RARE</b>  |   |                   |   |
| <b>Œdème maculaire</b> (un trouble de la vision) : vue brouillée ou perception d'ombres au centre du champ visuel, hypersensibilité à la lumière, présence d'une tache   |   | X                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|  | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| aveugle au centre du champ de visuel, aspect inhabituel des couleurs   |   |                   |   |
| <b>Battements de cœur irréguliers :</b> étourdissements ou sensation d'évanouissement, douleur à la poitrine, essoufflement, impression d'avoir le cœur qui bat vite, nausées  |   | X                 |   |
| <b>Difficulté à respirer :</b> essoufflement   |   | X                 |   |
| <b>Problèmes au foie :</b> jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine anormalement foncée, nausées ou vomissements inexpliqués, fatigue, douleur dans le haut de l'abdomen, perte d'appétit   |   | X                 |   |
| <b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>  |   |                   |   |
| <b>Syndrome d'encéphalite postérieure réversible (SEPR)</b> (gonflement et rétrécissement des vaisseaux sanguins du cerveau) : apparition soudaine d'un mal de tête intense, nausées ou vomissements, confusion, somnolence, changement de la personnalité, paralysie, élocution anormale, convulsions, changements de la vision |   |                   | X   |
| <b>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)</b> (une infection grave du cerveau) : problèmes de vision, faiblesse dans les bras ou les jambes qui empire, maladresse, manque de coordination, pertes de mémoire ou confusion, troubles de l'élocution, changements de la personnalité                                 |   |                   | X   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |   |                   |   |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|  | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |   |
| <b>Cancer de la peau</b> : apparition de lésions de la peau ou de grains de beauté ou changement de l'apparence de lésions cutanées existantes |   | X                 |   |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Conservez VELSIPITY à la température ambiante (15 à 30 °C). Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir plus sur VELSIPITY :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 30 janvier 2024